Karina Nocelo Ferreiro de Andrade

**Relação entre medidas de excitabilidade cortical
e desempenho motor em indivíduos com
acidente vascular cerebral isquêmico na fase
crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Karina Nocelo Ferreira de
Relação entre medidas de excitabilidade cortical
e desempenho motor em indivíduos com acidente
vascular cerebral isquêmico na fase crônica / Karina
Nocelo Ferreira de Andrade. -- São Paulo, 2018.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Adriana Bastos Conforto.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral
2.Excitabilidade cortical 3.Destreza motora 4.Força
de pinça 5.Estimulação magnética transcraniana
6.Córtex motor

USP/FM/DBD-352/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

***Aos meus filhos, Kaian e Yasmin, por serem a razão do meu viver, do meu
sonhar, e da minha eterna busca em ser um ser humano melhor.***

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar o dom da vida e a oportunidade de evoluir nesta jornada.

Aos meus avós, por serem meu alicerce, sou infinitamente grata por tanto carinho recebido.

Ao meu marido, que caminha ao meu lado mais da metade do tempo que eu tenho de vida, sempre me incentivando e me apoiando em todos os momentos e o mais importante, fazendo a felicidade dos nossos filhos nos momentos em que eu estou ausente.

Ao meu filho Kaian, que chegou cedo em minha vida para me fazer sentir pela primeira vez o que é o verdadeiro amor e me dar o combustível necessário para ir em busca dos meus objetivos.

À minha filha Yasmin, que com todo seu charme, amor e carinho fez com que meus dias fossem mais felizes.

À minha orientadora Adriana Conforto, que será para sempre meu exemplo de pessoa ética tanto na ciência quanto na vida. Agradeço imensamente pela oportunidade, por todo conhecimento compartilhado, pela dedicação, disponibilidade e principalmente pela paciência com as minhas limitações.

À minha tia Deborah (in memoriam) que foi minha maior incentivadora nos estudos e grande exemplo de força e determinação.

À minha outra tia Débora, que não mediu esforços para cuidar da Yasmin com todo seu carinho, para que eu pudesse chegar ao fim deste desafio tão gratificante.

Aos meus familiares e amigos, que mesmo sentindo a minha ausência entenderam e me apoiaram.

Aos meus colegas do Laboratório de Neuroestimulação, juntos dividimos os prazeres e as tensões desta jornada, agradeço muito ao Eduardo que sempre esteve disponível para me orientar na parte tecnológica.

À Thais Figueira, Sueli Martins, Reiko Simomura, pela disponibilidade e ajuda.

Aos meus pacientes, que me motivam todos os dias a ser um profissional melhor e mais dedicado.

A todos voluntários e pacientes que participaram dos experimentos e fizeram viável o desenvolvimento desta pesquisa.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Acidente vascular cerebral	1
1.2. Epidemiologia no acidente vascular cerebral	1
1.3. Paresia do membro superior pós acidente vascular cerebral	2
1.4. Aspectos fisiológicos do controle motor do membro superior	2
1.5. Avaliação de destreza manual e força de preensão	6
1.6. Estimulação magnética transcraniana: aspectos técnicos	8
1.7. Estimulação magnética transcraniana na avaliação da excitabilidade corticomotora no acidente vascular cerebral	15
1.8. Lacuna do conhecimento	25
2. OBJETIVOS	28
2.1. Objetivo Primário	29
2.2. Objetivo Secundário	29
3. MÉTODOS	30
3.1. Caracterização do período e local da pesquisa	31
3.2. Critério de seleção, constituição e caracterização dos participantes	33
3.2.1. Grupo de indivíduos com acidente vascular cerebral (Grupo	33

AVC)

3.2.2. Grupo controle	37
3.3. Desfechos	38
3.3.1 Função motora do membro superior	38
3.3.2. Excitabilidade Cortical	39
3.4. Ética	46
3.5. Análise estatística	46
3.6. Financiamento	48
4. RESULTADOS	49
4.1. Características das amostras	50
4.1.1. Grupo de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC)	50
4.1.2. Grupo controle	53
4.1.3. Comparação entre características dos indivíduos do Grupo AVC	55
e Grupo controle	
4.2. Correlações entre medidas de desempenho motor e medidas de	57
Estimulação Magnética Transcraniana	
4.3. Correlação entre as medidas de Estimulação Magnética	60
Transcraniana	
4.3.1. Inibição intracortical e inibição inter-hemisférica	60
4.3.2. Facilitação intracortical e inibição inter-hemisférica	62
5. DISCUSSÃO	64
5.1. Características dos participantes	65
5.2. Correlações entre medidas de desempenho motor e medidas de	67
Estimulação Magnética Transcraniana	

5.3. Correlação das medidas de Estimulação Magnética Transcraniana	72
entre si	
5.3.1. Inibição intracortical e inibição inter-hemisférica	72
5.4. Limitações	73
5.5. Considerações finais	74
6. Conclusão	75
7. Referências	77
8. Anexos	92
Apêndice	

Lista de abreviaturas

AVC: Acidente vascular cerebral

EMT: Estimulação magnética transcraniana

IIH: Inibição inter-hemisférica

IIC: Inibição intracortical

FIC: Facilitação intracortical

ET: estímulo teste

EC: estímulo condicionante

Hz: Hertz

ms: milissegundos

Lista de figuras

Figura 1 -	Atividades do teste de Jebsen-Taylor	7
Figura 2 -	Desenho esquemático da representação de um estímulo de estimulação magnética transcraniana no córtex motor	9
Figura 3 -	Registro do potencial evocado motor	10
Figura 4 -	Paradigmas de Pulso único e Pulso pareado	11
Figura 5 -	Exemplos de potenciais evocados por um estímulo teste e por pulsos pareados	12
Figura 6 -	Exemplo de período silente ipsilateral	13
Figura 7 -	Esquema simplificado do fenômeno de inibição inter-hemisférica para registro do período silente ipsilateral durante contração voluntária de músculos da mão	14
Figura 8 -	Fluxograma de recrutamento	35
Figura 9 -	Sessão de estimulação magnética transcraniana	39
Figura 10 -	Esquema simplificado da estimulação magnética transcraniana e a resposta eletromiográfica	40
Figura 11 -	Período Silente Ipsilateral após um estímulo de estimulação magnética transcraniana ser administrado ao córtex motor ipsilateral	45
Figura 12 -	Correlação entre a inibição intracortical e a força de preensão no Grupo AVC, com “outlier”, sem “outlier” e no Grupo controle	59
Figura 13 -	Correlação entre a inibição intracortical e a duração do período silente ipsilateral no Grupo controle e no Grupo AVC	62

Lista de tabelas

Tabela 1 -	Limiar motor em diferentes fases do acidente vascular cerebral	19
Tabela 2 -	Resumo de artigos na fase precoce pós acidente vascular cerebral (até 1 semana) - Inibição e facilitação intracortical	20
Tabela 3 -	Resumo de artigos na fase subaguda pós acidente vascular cerebral (mais de 1 semana, até 6 meses após o acidente vascular cerebral) -Inibição e facilitação intracortical	21
Tabela 4 -	Resumo de artigos na fase Crônica pós acidente vascular cerebral (> de 6 meses pós acidente vascular cerebral) - inibição e facilitação intracortical	22
Tabela 5 -	Resumo de artigos de inibição inter-hemisférica em diferentes fases do acidente vascular cerebral	23
Tabela 6 -	Resumo de revisão sistemática (adaptado de McDonell & Stinner, 2017). Valores correspondentes à comparação de medidas de estimulação magnética transcraniana do hemisfério afetado e do hemisfério não afetado, na fase aguda e crônica pós acidente vascular cerebral	24
Tabela 7 -	Características do grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC)	51
Tabela 8 -	Dados da estimulação magnética transcraniana de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC)	52
Tabela 9 -	Características dos indivíduos do grupo controle	53
Tabela 10 -	Dados da estimulação magnética transcraniana do grupo controle	54

Tabela 11 -	- Comparação das características de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e do Grupo controle	55
Tabela 12 -	Comparação entre as medidas de estimulação magnética transcraniana do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e do Grupo controle	56
Tabela 13 -	Coeficientes de correlação de Spearman das medidas de Estimulação Magnética Transcraniana com as medidas de desempenho motor do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC)	58
Tabela 14 -	Correlação entre as medidas de Estimulação Magnética Transcraniana e as medidas de desempenho motor no Grupo controle	60
Tabela 15 -	Correlação entre as medidas de inibição intracortical e as medidas de inibição inter-hemisférica do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e no Grupo controle	61
Tabela 16 -	Correlação entre as medidas de facilitação intracortical e as medidas de inibição inter-hemisférica do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e no Grupo controle	63

Resumo

Andrade KNF. *Relação entre medidas de excitabilidade cortical e desempenho motor em indivíduos com acidente vascular cerebral isquêmico na fase crônica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A recuperação motora da mão é importante para a independência funcional de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC). A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica não invasiva que pode ser usada para avaliar a excitabilidade do córtex motor. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a correlação entre as medidas de EMT (inibição intracortical, IIC; facilitação intracortical, FIC; período silente ipsilateral, Psil) e o desempenho motor em atividades relevantes para as atividades de vida diária, em indivíduos com AVC (grupo AVC) e boa recuperação motora, assim como em sujeitos sem AVC (grupo controle). As medidas foram realizadas no hemisfério afetado (HA) dos indivíduos com AVC e no hemisfério homólogo dos sujeitos do grupo controle. Os objetivos secundários foram: confirmar que as medidas de EMT do grupo AVC seriam comparáveis às do grupo controle; investigar a relação entre as medidas de IIC ou FIC e o Psil nos dois grupos. Após avaliação de elegibilidade de 2298 sujeitos, 12 pacientes (seis homens) foram incluídos no grupo AVC com média ($\pm$ desvio-padrão) de idade 52,9 ($\pm 11,8$) anos, pontuações na escala de AVC do National Institutes of Health de 2,6 ($\pm 1,8$) e na subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer de 57,5 ($\pm 4,6$). No grupo controle foram incluídos 10 indivíduos (seis homens) com média de idade 53,3 ($\pm 12,0$) anos. Nos dois grupos, foram avaliados: desempenho no teste de Jebsen Taylor, força de preensão, limiar motor, IIC, FIC e Psil. O

coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre medidas de desempenho motor e medidas de EMT, assim como para associações entre medidas de excitabilidade intracortical e Psil. Para comparação das medidas entre o grupo AVC e o grupo controle, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foi encontrada uma correlação significativa ($r = 0,68$; $p = 0,014$) entre a força de preensão e a IIC no Grupo AVC, mas não no grupo controle ($r = 0,16$; $p = 0,47$). Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre o desempenho no teste de Jebsen-Taylor e qualquer outra medida de excitabilidade nos dois grupos. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as medidas de EMT nos dois grupos ($p > 0,05$). Não houve correlação significativa entre as medidas de excitabilidade intracortical e o Psil no grupo AVC, mas houve correlação significativa entre aumento da IIC e maior duração do Psil no grupo controle ($r = -0,8$; $p = 0,008$). A FIC não teve correlação significativa com o Psil em quaisquer dos grupos. Esses resultados sugerem que a atividade gabaérgica no córtex motor primário do HA seja relevante para a força da mão parética em indivíduos com AVC. Além disso, confirmam a hipótese de que pacientes com boa recuperação motora apresentem padrões de excitabilidade cortical semelhante aos de indivíduos saudáveis. Finalmente, os resultados não corroboram a hipótese de que um mesmo grupo de interneurônios medeia a IIC do HA e a inibição inter-hemisférica do hemisfério afetado para o hemisfério não afetado em indivíduos com AVC e bom desempenho motor, na fase crônica.

Descritores: acidente vascular cerebral; excitabilidade cortical; destreza motora; força de pinça; estimulação magnética transcraniana; córtex motor.

Abstract

Andrade KNF. *Relationship between measures of cortical excitability and motor performance in individuals with chronic ischemic stroke* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Recovery of hand motor function is important for the functional independence of patients with stroke. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique for assessment of motor cortex excitability. The main objective of this study was to evaluate the correlation between TMS measures (short-interval intracortical inhibition, SICI; intracortical facilitation, ICF and ipsilateral silent period, ISP) and motor performance in subjects with stroke and good motor recovery (stroke group) as well as in subjects without stroke (control group). Measurements were performed in the affected hemisphere of stroke subjects and in the homologous hemisphere of subjects in the control group. The secondary objectives were: to confirm that the SICI, ICF and ISP of the stroke group would be comparable to those of the control group; to investigate the relation between SICI or ICF and the ISP in the two groups. After assessment of eligibility in 2298 subjects, 12 patients (six men) were included in the stroke group. Mean ($\pm$ standard deviation) age was 52.9 ($\pm$ 11.8) years, National Institutes of Health Stroke Scale score was 2.6 ($\pm$ 1.8) and Fugl-Meyer upper limb subscale score was 57.5 ($\pm$ 4.6) in the stroke group. In the control group, 10 subjects (six men) were included with a mean age of 53.3 ($\pm$ 12.0) years. In the two groups, the Jebsen-Taylor test, grip strength, motor threshold, SICI or ICF and ISP were evaluated. The Spearman's correlation coefficient was used to assess the correlation between motor performance measures and TMS measures, as well as the associations between intracortical excitability

measures and the ISP. The Mann-Whitney test was used to compare the measures between the stroke group and the control group. A significant correlation ($r = 0.68$, $p = 0.014$) was found between grip strength and SICI in the stroke group, but not in the control group ($r = 0.16$, $p = 0.47$). No statistically significant correlations were found between performance in the Jebsen-Taylor test and any other measures of excitability in the two groups. There were no statistically significant differences between the TMS measurements between the two groups ($p > 0.05$). There was no significant correlation between the SICI measures and the ISP in the stroke group, but there was a significant correlation between increased SICI and longer duration of the ISP in the control group ($r = -0.8$; $p = 0.008$). ICF had no significant correlation with the ISP in any of the groups. These results suggest that increased GABAergic activity in the motor cortex of the affected hemisphere is relevant for strength of the paretic hand in patients with stroke. Also, they confirm the hypothesis that patients with good motor recovery present patterns of cortical excitability similar to those of healthy subjects. Finally, the results do not support the hypothesis that the same group of interneurons mediate intracortical inhibition and interhemispheric inhibition of the unaffected hemisphere by the affected hemisphere in subjects with stroke and good motor performance in the chronic phase.

Descriptors: stroke; cortical excitability; motor skills; pinch strength; transcranial magnetic stimulation; motor cortex

1.INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) (Gagliardi, 2010), uma das principais causas de mortalidade precoce e incapacidade no mundo (Murray, et al 2015), é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “disfunção neurológica aguda de origem vascular com sintomas e sinais correspondentes ao comprometimento de áreas focais do cérebro” (WHO, 2005). O AVC pode ser definido como isquêmico, quando ocorre diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo levando ao infarto de áreas focais encefálicas, ou como hemorrágico, quando ocorre o rompimento de vasos causando uma hemorragia dentro do parênquima encefálico (hemorragia intraparenquimatosa) ou no espaço subaracnoide (hemorragia meníngea) (Organização Pan-Americana de Saúde - Manual STEPS de Acidentes Vascular Cerebrais da OMS, 2005).

1.2. Epidemiologia no acidente vascular cerebral

A incidência do AVC diminuiu nos países de renda mais alta e teve um aumento, ainda que não estatisticamente significativo, nos países de renda média ou baixa entre 1990 e 2010 (Feigin et. al, 2014). No Brasil, em Joinville, Santa Catarina foi observada uma incidência de 105,4/100.000 habitantes por ano entre 2005 e 2006 (Cabral et al, 2009). No interior de São Paulo, em Matão, entre 2003 e 2004 a incidência anual foi de 108/100.000 habitantes por ano (Minelli et al, 2007).

No ano de 2010, o AVC representou a segunda causa de morte no mundo (Feigin et al, 2014). O número de indivíduos que sobreviveram a um AVC subiu em torno de 84% entre 1990 e 2010 (Feigin et al, 2014). Além do impacto na mortalidade, o AVC representa uma enorme sobrecarga individual e social devido à incapacidade funcional que acomete a maioria dos sobreviventes. Em Matão, foi estimado que 57% dos indivíduos que sofreram um primeiro AVC ainda apresentavam dependência funcional, um ano após o evento (Minelli et al, 2007). Em 2013, o AVC representou a terceira causa de perda de DALYs (*disability-adjusted life-years*, definida como a soma de anos de vida potencialmente perdidos devido à morte prematura e de anos perdidos de vida produtiva devido à deficiência) em países desenvolvidos ou em desenvolvimento e a quarta causa no Brasil (Murray et al, 2015).

1.3. Paresia do membro superior pós acidente vascular cerebral

A paresia do membro superior ocorre em 73% a 88% das pessoas que sofreram um AVC, contribuindo significativamente para a perda da independência e a exclusão social desses indivíduos (Kwakkel, et al, 2003). A recuperação da função motora após o AVC está relacionada a mecanismos de plasticidade neural envolvendo circuitos motores em ambos os hemisférios cerebrais (Sharma e Cohen, 2013; Werhahn, et al, 2003; Takeuchi et al, 2005).

1.4. Aspectos fisiológicos do controle motor do membro superior

Nas últimas décadas houve progressos na compreensão de mecanismos de controle motor e de plasticidade pós-AVC, envolvendo o córtex motor primário, o córtex sensitivo primário, a área motora suplementar, as

áreas pré-motoras dorsal e ventral (Schluter et al 1998; Indovina et al, 2001; Bonard et al 2007).

No lobo frontal, no giro pré-central encontram-se parte dos neurônios cujos axônios compõem o trato corticospinal (Dum e Strick 1991; Yoursy et al, 1997). O córtex motor primário tem conexões recíprocas com outras áreas corticais e subcorticais como áreas pré-motoras, córtex parietal, tálamo e cerebelo (Guye et al, 2003). Há conexões extensas com o córtex sensitivo primário, de forma que o termo “córtex sensoriomotor” é utilizado para designar o córtex motor e o sensitivo primário, em conjunto.

Em macacos, há conexões específicas entre o córtex motor e motoneurônios que controlam músculos distais do membro superior, isto é a ordem motora chega sem distorções (Asanuma e Rosén, 1972) envolvendo a realização de movimentos finos e precisos, através do trato corticospinal (Beebe e Lang, 2008; Lemon, 1993, Bonnard et al, 2007). Este trato origina-se no córtex sensoriomotor e no córtex pré-motor (Plow et al, 2016). A via corticospinal é fundamental para a realização de movimentos de preensão que permitem a manipulação de objetos pequenos com o polegar e os dedos (Muir e Lemon, 1983; Maier et al., 1993; Nakajima et al., 2000). Para a realização deste tipo de movimento, é necessário um controle de pequenas forças dinâmicas exercidas sobre objetos (Hasegawa et al., 2001).

Outros tratos motores descendentes como o reticulospinal e o rubrospinal podem contribuir para a realização de movimentos voluntários e auxiliar na recuperação de função após lesões do córtex motor primário ou do trato corticospinal (Baker, 2011). O trato reticulospinal tem origem na formação reticular e recebe aferências de várias áreas incluindo o córtex motor

bilateralmente. Tradicionalmente, acreditava-se que o trato reticulospinal teria conexões mono ou polissinápticas relacionadas principalmente ao controle da musculatura axial e proximal. Porém, há evidências de que neurônios da formação reticular também estejam ativos durante movimentos de alcance envolvendo músculos distais do membro superior. Após uma lesão extensa do trato corticospinal, a recuperação funcional pode ocorrer pelo fortalecimento dessas conexões pré-existentes. A importância do trato rubrospinal em humanos ainda não foi totalmente elucidada, mas é possível que também contribua para o controle compensatório de movimentos voluntários após lesões que afetem a via corticospinal (Lang e Schieber, 2014; Baker, 2011; Krakauer, 2005).

Na área motora suplementar, há circuitos neuronais responsáveis por sequenciamento temporal e planejamento do movimento (Roland et al, 1980; Halsband et al, 1994; Gerloff et al, 1997). Por sua vez, a área pré-motora ventral contribui significativamente para o controle dos movimentos necessários para a manipulação e a adequação da ação de acordo com as propriedades e estrutura dos objetos. Experimentos em macacos mostraram que essa área está ligada ao processamento de apertar e soltar o objeto durante movimentos de alcance (Rizzolatti et al, 1988; Murata et al, 1997). Recebe informações visuais e somatossensoriais sobre características dos objetos como forma, tamanho, volume e orientação. Estas informações são relevantes para correção de erros durante a manipulação (Rizzolatti et al., 1996, Chounaird e Paus 2006). Estudos em macacos também demonstraram correlações entre a atividade do córtex pré-motor dorsal e a determinação da direção ou da

distância de um movimento de alcance, antes que o movimento seja iniciado (Messier e Kalaska 2000; Kalaska, 2009).

Em humanos, lesões virtuais do córtex pré-motor ventral direito ou esquerdo através de estimulação magnética transcraniana comprometem a realização de movimentos de preensão. Lesões virtuais do lado direito ou esquerdo também interferem na capacidade de posicionar corretamente os dedos no objeto, um pré-requisito para a preensão eficiente. Lesões do córtex pré-motor ventral esquerdo podem afetar o recrutamento sequencial de músculos distais, assim como o acoplamento adequado entre as fases de preensão e elevação de um objeto, havendo atrasos no acionamento de músculos proximais responsáveis pelo movimento de elevação (Davare et al, 2006).

Estudos de neuroimagem funcional também demonstraram o envolvimento do córtex sensoriomotor e de outras áreas para a regulação da destreza e da força de preensão fina para manipular objetos pequenos. (Kuhntz-Buschbeck et al, 2001; Flanagan et al, 2006). Em indivíduos saudáveis avaliados através da ressonância magnética funcional durante um teste de força de oponência polegar-indicador requerendo preensão fina da mão direita dominante, foi observada ativação em ambos os hemisférios cerebrais, com ativação contralateral (em relação à mão avaliada) do córtex sensoriomotor primário e de área ipsilaterais do córtex pré-motor ventral, parietal, pré-frontal assim como do cíngulo rostral (Ehrsson et al, 2000). Maior atividade bilateral em áreas sensorimotoras secundárias foi associada ao controle de força de preensão fina em comparação a uma tarefa força de preensão mais grosseira, exigindo mais força do que precisão (Ehrsson et al, 2001).

Pacientes pós-AVC unilateral podem ter dificuldades em manter a força necessária para manipular objetos e controlar a força de preensão de objetos com diferentes texturas e pesos, ipsilateral ou contralateral à lesão (Hermsdörfer et al, 2003). Podem também apresentar oscilação na força de preensão entre o polegar e o indicador da mão contralateral à lesão, com aumento excessivo na força inicial para elevação de um objeto e na manutenção da força de preensão durante a manipulação (Blennerhassett et al, 2006).

1.5. Avaliação de destreza manual e força de preensão

Existem diversas escalas capazes de avaliar o impacto funcional do comprometimento motor causado pelo AVC. De acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) (Farias e Buchalla, 2005; Salter et al, 2005; Oliveira e Silveira, 2011), a avaliação de funcionalidade e incapacidade é subdividida em apreciação de funções e estruturas corporais, atividades e participação. Entre as escalas de avaliação de funções e estruturas corporais relacionadas à motricidade do membro superior estão o teste de Jebsen-Taylor e a força de preensão.

O teste de Jebsen-Taylor avalia destreza manual (Jebsen et al., 1969; Ferreira et.al, 2009). Consiste na realização de sete atividades relevantes para atividades de vida diária (escrever, virar cartões, pegar objetos pequenos, pegar feijões com uma colher, empilhar fichas, mover latas leves e pesadas) (Figura 1). A pontuação do teste é dada pelo tempo necessário para executar as tarefas, medido em segundos. Através das propriedades psicométricas da escala em pacientes com AVC da versão em Português, foi observada boa

consistência entre os itens da escala, menos o da escrita, e a pontuação final (Ferreiro et.al, 2009).

Figura 1 – Atividades do teste de Jebsen-Taylor. (1) escrever uma frase, (2) virar cartões, (3) pegar pequenos objetos, (4) pegar feijões com o uso de uma colher, (5) empilhar fichas e (6) mover latas leves e pesadas.

Um movimento de preensão do polegar e do indicador pode ser definido pelo tipo de pegada e por sua finalidade. Napier, 1956 classificou como

preensão ou pegada de precisão aquela na qual a força é feita pelo polegar e os dedos, de uma forma precisa e sem manipulação do objeto. A preensão ou pegada de força permite a movimentação do objeto e inclui a preensão em gancho (para segurar a alça de uma bolsa), a preensão esférica (segurar uma bola) e a preensão cilíndrica (segurar um copo). A avaliação da força de preensão de precisão entre o dedo indicador e o polegar pode ser feita rapidamente e fornece informações objetivas para a análise da função motora da mão (Muir e Lemon, 1983). São usados dinamômetros para obtenção desta medida (Mathiowetz, 1985).

Além destas ferramentas de uso clínico, um instrumento neurofisiológico de avaliação motora é a estimulação magnética transcraniana.

1.6. Estimulação magnética transcraniana: aspectos técnicos

A estimulação magnética transcraniana é uma técnica não invasiva que pode ser usada para investigar ou modular a excitabilidade do córtex motor (Chen, 2000) e assim, compreender mecanismos de plasticidade cerebral em indivíduos com AVC.

Através de uma bobina apoiada sobre a cabeça do paciente, uma corrente elétrica de forte intensidade passa rapidamente e é desligada. A mudança no campo elétrico induz um campo magnético perpendicularmente à bobina, induzindo por sua vez um campo elétrico em suas proximidades. Dessa forma podem ser induzidas correntes elétricas em áreas cerebrais como o córtex motor (Brasil-Neto, 1992).

Através da estimulação magnética transcraniana podem ser despolarizados interneurônios que fazem sinapse com neurônios piramidais

(Figura 2). Dessa forma, impulsos elétricos podem trafegar pelo trato corticospinal e ativar unidades motoras na medula. Essa ativação pode traduzir-se no registro de potenciais evocados motores registrados através de eletrodos de superfície em um músculo-alvo contralateral ao córtex motor estimulado (Figura 3).

FONTE: Adaptado de Huerta & Volpe, 2009.

Huerta PT, Volpe BT, J Neuroeng Rehabil, 2009, 6:7. Bio Med Central Ltd.

Figura 2 – Desenho esquemático da representação de um estímulo de estimulação magnética transcraniana no córtex motor.

FONTE: Guarda SNF, 2013.

Figura 3 – Registro do potencial evocado motor.

Diferentes medidas de excitabilidade do córtex motor podem ser obtidas pela análise de potenciais evocados motores. Entre elas está o limiar motor, definido como a menor intensidade de estimulação necessária para evocar potenciais motores com amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$ após, pelo menos, 50% de estímulos consecutivos (Rossini, 1994). O limiar é medido com a técnica de estimulação de pulso único, no qual estímulos são administrados a intervalos irregulares de alguns segundos (Figura 4A). Acredita-se que o limiar motor

reflita a excitabilidade de canais iônicos de um grupo de neurônios do córtex motor e da medula espinhal, podendo ser aumentado por lesões que afetem a via corticospinal ou por drogas que bloqueiem canais de sódio ou cálcio (Zieman et al, 1996).

Figura 4 – Paradigmas de (A) Pulso único (B) Pulso pareado, inibição intracortical por intervalo curto (C) Pulso pareado, facilitação intracortical a intervalo longo. As linhas representam os estímulos magnéticos.
ms =milissegundos.

Na técnica de estimulação por pulsos pareados, dois estímulos são administrados consecutivamente, sendo o primeiro um estímulo condicionante (EC) a uma intensidade abaixo do limiar motor e o segundo, um estímulo teste (ET) acima do limiar motor. Normalmente observa-se a diminuição da amplitude do potencial evocado motor quando o intervalo entre os dois pulsos é de curta duração (1-6 ms) (Figura 5B). Este fenômeno é denominado inibição intracortical por intervalo curto. O efeito oposto, denominado facilitação

intracortical, ocorre em intervalos que variam de 6-25 ms. A inibição intracortical e a facilitação intracortical refletem a excitabilidade intracortical de neurônios inibitórios e neurônios excitatórios. A inibição intracortical é provavelmente mediada pela atividade de receptores ácido gama aminobutírico (GABA_A), enquanto a facilitação intracortical é influenciada principalmente pelo sistema glutamatérgico (receptores N-metil d-aspartato, NMDA) (Kujirai et al, 1993; Ziemann et al, 1996; Ziemann, 1998; Chen et al, 2003).

A

B

Figura 5- Exemplos de potenciais evocados por um estímulo teste (A) e por pulsos pareados (inibição intracortical, B).

Outra medida que pode ser aferida pela estimulação magnética transcraniana é a inibição inter-hemisférica (Boroojerdi et al, 1996). O córtex motor de um hemisfério conecta-se com o córtex motor do hemisfério contralateral. Existem conexões recíprocas inibitórias entre estas áreas. Quando um pulso de estimulação magnética transcraniana é aplicado ao córtex motor durante a contração de um músculo-alvo ipsilateral observa-se diminuição da atividade eletromiográfica nesse músculo. O período em que ocorre essa diminuição é denominado período silente ipsilateral (Figura 6), provavelmente mediado pela excitação de neurônios do córtex motor primário que estimulam interneurônios inibitórios no córtex motor primário contralateral através do corpo caloso (Figura 7) (Boroojerdi et al, 1996; Boroojerdi et al., 2000).

FONTE: Adaptado Boroojerdi et.al, 1996.

Boroojerdi et al, J Neurol Sci, 1996.Elsevier

Figura 6- Exemplo de período silente ipsilateral que corresponde à diminuição da atividade eletromiográfica após um pulso de estimulação magnética

transcraniana aplicado ao córtex motor durante a contração de um músculo alvo ipsilateral.

Figura 7 - Esquema simplificado do fenômeno de inibição inter-hemisférica para registro do período silente ipsilateral durante contração voluntária de músculos da mão. A excitação de neurônios do córtex motor primário pela estimulação magnética transcraniana que se projetam para interneurônios inibitórios no córtex motor primário contralateral através do corpo caloso leva à inibição de neurônios cujos axônios compõem o trato corticospinal e, consequentemente, à diminuição da atividade eletromiográfica do músculo-alvo sob contração.

A administração de lorazepam, agonista de receptores GABA_A, aumenta a inibição intracortical, mas não a inibição inter-hemisférica, sugerindo que a inibição inter-hemisférica não esteja relacionada com a atividade de GABA_A e

sim de GABA_B (Ziemann et al.1996; Werhahn et al, 1999; Daskalakis et al, 2002).

1.7. Estimulação magnética transcraniana na avaliação da excitabilidade corticomotora no acidente vascular cerebral

Limiar motor

O limiar motor pode ser alterado após um AVC que comprometa o trato corticospinal. Nos primeiros dias após a lesão, observa-se um aumento do limiar no hemisfério afetado, porém no hemisfério não afetado não há mudanças relevantes dessa medida em relação a controles sem AVC (Manganotti et al, 2008; McDonnell e Stinear, 2017). O aumento do limiar motor no hemisfério afetado em geral se mantém nas primeiras semanas (Butefisch et al, 2008). Em uma fase mais tardia, o limiar do hemisfério afetado tende a manter-se aumentado em pacientes com maior comprometimento motor (Pennisi et al, 2002 McDonnell e Stinner, 2017) e a normalizar-se em indivíduos com menor comprometimento (Cakar et al, 2016). A Tabela 1 sumariza os resultados de estudos que avaliaram o limiar motor em diferentes fases pós-AVC.

Poucos estudos correlacionaram limiares motores anormais em pacientes com AVC e comprometimento motor. A diminuição do limiar motor em repouso no hemisfério afetado na fase crônica correlaciona-se negativamente com escalas que avaliam comprometimento ou habilidade motora da mão parética (estágios motores de Brunnstrom, “finger-tapping test”) e com a escala “Motor Activity Log” que avalia a realização de tarefas no dia-a-dia (Cakar et al, 2016).

Inibição intracortical

Após um AVC que cause hemiparesia, foram descritas mudanças na inibição intracortical. As tabelas 2, 3 e 4 sumarizam os resultados dos estudos que avaliaram a inibição intracortical em diferentes fases pós-AVC. Na primeira semana após um AVC, foram relatadas diminuições da inibição intracortical no hemisfério afetado (Liepert et al, 2000; Manganotti et al, 2008). Existe certa controvérsia em relação ao hemisfério não afetado (Manganotti, et al 2008; Takechi, et al, 2014; Huynh, et al, 2016). Uma meta-análise recente descreveu diminuição da inibição intracortical do hemisfério afetado, em relação ao hemisfério não afetado e a hemisférios de controles saudáveis em uma fase precoce pós-AVC, e ausência de diferenças na fase crônica (McDonnell e Stinner, 2017)

Poucos estudos correlacionaram inibição intracortical e desempenho motor. Swayne (2008) encontrou uma correlação, em 10 pacientes com boa recuperação motora avaliados 3 meses pós-AVC, entre melhor desempenho no Teste dos Nove Pinos ("Nine-hole peg test- Correa et al 2016) e inibição intracortical mais profunda no córtex motor do hemisfério não afetado. Por outro lado, Wittemberg (2007) não encontrou correlação estatisticamente significativa entre inibição intracortical em qualquer dos hemisférios e desempenho motor no Teste dos Nove Pinos em pacientes com bom desempenho motor, em uma fase mais precoce (até 10 dias após o AVC).

Facilitação intracortical

As tabelas 2, 3 e 4 sumarizam os resultados dos estudos que avaliaram a facilitação intracortical em diferentes fases pós-AVC. Na fase precoce e até seis meses após um AVC, em geral não há alterações consistentes na

facilitação intracortical no hemisfério afetado ou no não afetado (Liepert et al, 2000; Manganotti et al, 2008; Huynh et al, 2016). (Cicinelli et al, 2003, Witemberg et al, 2007, Takechi et al, 2014). Em pacientes com leve a moderado comprometimento motor e mais de seis meses após a lesão, a facilitação intracortical também não parece se alterar (Blicher et al, 2009).

Swayne et al (2008) encontrou uma correlação negativa entre a facilitação intracortical do hemisfério não afetado e o desempenho motor avaliado pelo “Action Research Arm Test” e o “teste dos nove pinos nos buracos três meses pós-AVC, embora não tenha havido diferenças significativas entre a facilitação intracortical de pacientes (n=10) e controles (n=10). Essa correlação não se manteve seis meses após a lesão. Nenhum outro estudo correlacionou a facilitação intracortical com escalas funcionais do membro superior.

Inibição inter-hemisférica

A tabela 5 sumariza os resultados dos estudos que avaliaram a inibição inter-hemisférica em diferentes fases pós-AVC.

Nas primeiras semanas após o AVC em pacientes com boa recuperação motora foi descrita diminuição da inibição inter-hemisférica do hemisfério afetado para o não afetado, porém a inibição inter-hemisférica do hemisfério não afetado para o afetado foi considerada normal (Butefisch et al, 2008).

Em pacientes com comprometimento grave e AVC < 4 meses, foi observada ausência de inibição do hemisfério não afetado pelo hemisfério afetado, e alguma preservação desse tipo de inibição inter-hemisférica em indivíduos com lesões subcorticais (Shimizu et al, 2002). Nesse mesmo

trabalho, foi descrita diminuição da inibição intracortical do hemisfério não afetado de pacientes com lesões corticais. Os autores sugeriram que essa menor inibição intracortical poderia ter sido causada pela desinibição do hemisfério não afetado, em virtude da perda da inibição do hemisfério afetado sobre o não afetado.

Em outro estudo, em indivíduos após seis meses com boa recuperação motora, foi encontrado um aumento da inibição inter-hemisférica do hemisfério não afetado para o afetado em pacientes com lesão subcortical (Murase et al, 2004). Ainda em outro trabalho, a preservação da inibição inter-hemisférica foi associada a um melhor desempenho motor (Takeuchi et al, 2010). Porém, na metanálise publicada recentemente, não foram observadas alterações consistentes na inibição inter-hemisférica e concluiu-se que o comprometimento da inibição inter-hemisférica pós-AVC ainda requer estudos adicionais (McDonnell e Stinear, 2017).

Tabela 1- Limiar motor em diferentes fases do acidente vascular cerebral

Autor, ano	N PT/VS	Local da lesão	Músculo- alvo	Tempo Pós-AVC	Hemisfério afetado	Hemisfério não afetado
Manganotti, 2008	13/10	Cortical Subcortical	Eminência Tênar	5-7 dias	↑Lmr	Lmr normal
Butefisch, 2008	23/20	Cortical Subcortical	PID	6 semanas	↑ Lmr	Lmr normal
Takechi, 2014	24/25	Subcortical	PID	6 semanas > 6 meses	↑ Lmr Lmr normal	Lmr normal Lmr normal
Pennisi, 2002	40/20	Subcortical	PID	6-18 meses	↑ Lmr ↑comprometimento motor. ↓Lmr ↓comprometimento motor	Não investigado
Cakar, 2016	22	Cortical Subcortical	ACP	> 6 meses	↑ Lmr ↑comprometimento motor. ↓Lmr ↓comprometimento motor	Lmr normal

N, número de pacientes; PT, pacientes; VS, voluntário saudável; Lmr, limiar motor em repouso; PID, primeiro interósseo dorsal; ACP, abdutor curto do polegar; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical.

Tabela 2 - Resumo de artigos na fase precoce pós acidente vascular cerebral (até 1 semana) - Inibição e facilitação intracortical

Autor, ano	N PT/VS	Local da lesão	Músculo- alvo	Tempo Pós-AVC	Hemisfério afetado	Hemisfério não afetado
Liepert, 2000	11/11	Não especificado	PID	1 semana	↓IIC ↑FIC	↑IIC em relação ao HA ↑FIC
Manganotti, 2008	13/10	Cortical Subcortical	Eminência Tênar	5-7 dias	↓ IIC	↓ IIC
Huynh, 2016	31/17	Cortical Subcortical	ACP	1 semana	↓IIC ↑FIC ↓IIC↑Comprometimento motor	↓IIC ↑FIC ↓IIC↑Comprometimento motor

N, número de pacientes; PT, pacientes; VS, voluntário saudável; PID, primeiro interósseo dorsal; ACP, abdutor curto do polegar; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical.

Tabela 3 – Resumo de artigos na fase subaguda pós acidente vascular cerebral (mais de 1 semana, até 6 meses após o acidente vascular cerebral) -Inibição e facilitação intracortical

Autor, ano	N PT/VS	Local da lesão	Músculo Alvo	Tempo Pós-AVC	Hemisfério afetado	Hemisfério não afetado
Shimizu, 2002	12/10	C/S	PID	>4 meses	↓IIC	Não investigado
Cicinelli, 2003	8/10	C/S	Abdutor mínimo	20-42 dias	↓IIC FIC normal	IIC normal FIC normal
Buttefisch, 2008	23/20	C/S	PID	6 semanas	↓IIC-cortical ↓IIC-subcortical	↓IIC- cortical IIC normal- subcortical
Wittenberg, 2007	27/9	C/S	PID	1-6 meses	FIC normal ↑IIC- subcortical	FIC normal IIC normal- subcortical
Swayne,2008	10/10	C/S	PID	3 meses	Não investigado	↑ICC↓ Comprometimento motor
Manganotti, 2008	13/10	C/S	E T	30-90 dias	↓IIC↑Comprometimento motor	↑IIC
Takechi, 2014	24/25	S	PID	40 dias	↓IIC /FIC normal	↓IIC / FIC normal

N, número de pacientes; PT, pacientes; VS, voluntário saudável, Cortical; S, subcortical; PID, primeiro interósseo dorsal; ACP, abdutor curto do polegar; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical.; ET, eminência tênar

Tabela 4 - Resumo de artigos na fase Crônica pós acidente vascular cerebral (> de 6 meses pós acidente vascular cerebral) - Inibição e facilitação intracortical

Autor, ano	N PT/VS	Local da lesão	Músculo- alvo	Tempo Pós-AVC	Hemisfério afetado	Hemisfério não afetado
Blicher, 2009	22/18	Cortical Subcortical	ACP Adutor	>6 meses	↓IIC ↑FC	Não investigado
Takeuchi, 2010	38	Cortical Subcortical	PID	>6 meses	↑IIC(sub)↓comprometimento motor	Não investigado
Honaga, 2013	72/7	Cortical Subcortical	EDC	>6 meses	↑IIC↓ comprometimento motor	↑IIC ↓ Comprometimento motor ↓IIC _cortical (comp c/VS)
Malcolm, 2015	14/19	Não especificou	PID	>6 meses	↑FC	Não investigado
Marconi, 2011	15	Cortical Subcortical	BB EDC	>6 meses	↑IIC ↓ comprometimento motor ↑IIC↓espasticidade	Não investigado

N, número de pacientes; PT, pacientes; VS, voluntário saudável; ACP, adutor curto do polegar; PID, primeiro interósseo dorsal; EDC, extensor digital comum; BB, bíceps braquial; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical.

Tabela 5 - Resumo de artigos de inibição inter-hemisférica em diferentes fases do acidente vascular cerebral

Autor, ano	N PT/VS	Local da lesão	Músculo- alvo	Tempo Pós-AVC	Hemisfério afetado para Hemisfério não afetado	Hemisfério não afetado para hemisfério afetado
Boroojerdi, 1996	32	Cortical Subcortical	PID	4dias- 4anos	↑IHI(subcort)↓comprometimento motor ↓IHI(subcort)↑comprometimento motor	Não investigado
Takechi, 2014	24/25	Subcortical	PID	6 semanas	Não investigado	↑Psil ↑comprometimento motor
Shimizu, 2002	12/10	Cortical Subcortical	PID	>4 meses	↓IHI cortical ↑IHI subcortical	Não investigado
Buttefisch, 2008	23/20	Cortical Subcortical	PID	6 semanas	↓IIH ↓IIC ↑IHI	Normal
Murase, 2004	9/8	Subcortical	PID	>6 meses	Não investigado	↑IHI
Takeuchi, 2010	38	Cortical Subcortical	PID	>6 meses	Não investigado	↑IIH↑FM (Subcortical) ↑IIH↑FM (Cortical)

N, número de pacientes; PT=pacientes; VS, voluntários saudáveis; PID, primeiro interosseo dorsal; IIC, inibição intracortical; IHI, inibição inter-hemisférica; FM, Fugl Meyer.

Tabela 6. Resumo de revisão sistemática (adaptado de McDonnell & Stinner, 2017).
Valores correspondentes à comparação de medidas de estimulação magnética transcraniana do hemisfério afetado e do hemisfério não afetado, na fase aguda e crônica pós acidente vascular cerebral

Medida	Número de	Número de	Diferença significativa
Subgrupo (fase pós-AVC)	estudos	hemisférios	entre o HA e o HNA?
Lmr	71	2740	Sim
Fase aguda	38	1473	Sim
Fase crônica	35	1267	Sim
Inibição intracortical	17	746	Sim
Fase aguda	12	391	Sim
Fase crônica	6	355	Não
Facilitação intracortical	10	393	Não
Fase aguda	8	271	Não
Fase crônica	3	122	Não
Período Silente Ipsilateral	4	151	Não
Fase Aguda	3	118	Não
Fase Crônica	1	31	Não

AVC, acidente vascular cerebral; HA, hemisfério afetado; HNA, hemisfério não afetado;

Lmr, limiar motor

1.8. Lacuna do conhecimento

Diversos estudos indicam que, quanto mais próximo do normal estiver a excitabilidade cortical avaliada através de estimulação magnética transcraniana, melhor o desempenho motor da mão parética (Manganotti et al., 2008; Swayne et al, 2008; Blicher et al, 2009; Malcolm et al, 2015, Huynh et al, 2016, Honaga et al, 2013). Em indivíduos com AVC e boa recuperação motora, foi descrita ausência de diferenças estatisticamente significativas entre medidas de excitabilidade do córtex motor do hemisfério afetado (limiar motor, inibição intracortical, facilitação intracortical e inibição inter-hemisférica) e medidas realizadas em indivíduos sem AVC (Cicinelli, 2003; Manganotti et al, 2008; Blicher et al, 2009; Takechi et al, 2014).

Apesar de grandes avanços na compreensão dos processos de plasticidade e recuperação em indivíduos com AVC, permanecem lacunas no conhecimento sobre a relação entre as medidas de excitabilidade intracortical, avaliada por inibição intracortical, facilitação intracortical, e inibição inter-hemisférica, avaliada pelo período silente ipsilateral, e o desempenho motor da mão parética na fase crônica após a lesão.

Esperaríamos que, quanto maior a inibição intracortical do córtex motor do hemisfério afetado, pior o desempenho da mão parética. Além disso, de acordo com a teoria de inibição inter-hemisférica, poder-se-ia esperar que uma menor inibição inter-hemisférica do córtex motor do hemisfério afetado sobre o não afetado poderia favorecer uma maior desinibição do hemisfério não afetado e consequentemente, maior inibição do hemisfério não afetado sobre o

afetado e conseqüentemente pior desempenho da mão parética. Porém, essa teoria permanece controversa.

Há poucas informações sobre a relação entre o desempenho em testes relacionados à precisão do controle motor da mão ou da força muscular e medidas de excitabilidade do córtex motor do hemisfério afetado pelo AVC. A investigação da possível relevância funcional de medidas de excitabilidade cortical pode aprofundar a compreensão de mecanismos de plasticidade pós-AVC e contribuir para o uso destas medidas como biomarcadores.

Além disso, também até o momento, apenas um estudo procurou correlacionar as medidas de excitabilidade entre si. Butefisch et al (2008) descreveu uma correlação entre a inibição intracortical do córtex motor do *hemisfério não afetado* e a inibição inter-hemisférica do córtex do *hemisfério afetado sobre o não afetado* em dez indivíduos com AVC na fase subaguda (6 semanas). Em cinco indivíduos com comprometimento do córtex motor primário, quanto maior a inibição do hemisfério afetado sobre o não afetado, menor a inibição intracortical do hemisfério não afetado. Foi sugerido, com base nestes resultados, que populações diferentes de neurônios inibitórios sejam responsáveis pela inibição inter-hemisférica e pela inibição intracortical, caso contrário seria esperado uma correlação no sentido oposto (quanto maior a inibição inter-hemisférica, maior a inibição intracortical). Em cinco indivíduos com lesões exclusivamente subcorticais, essa relação foi menos clara.

Até o momento, nenhum estudo avaliou a relação entre o efeito de inibição inter-hemisférica do hemisfério afetado sobre o não afetado, e a inibição intracortical do hemisfério afetado. Caso populações semelhantes de neurônios estejam envolvidas nos dois fenômenos, esperaríamos que, na

presença de maior inibição intracortical no hemisfério afetado, sua capacidade de inibir o hemisfério não afetado esteja diminuída. Não encontramos estudos sobre a relação entre inibição inter-hemisférica e inibição intracortical em indivíduos saudáveis ou com AVC.

Nesta pesquisa, avaliamos essas questões de forma preliminar em um grupo de pacientes com AVC na fase crônica e em indivíduos sem AVC.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Nosso principal objetivo foi avaliar correlações entre medidas de EMT (inibição intracortical, facilitação intracortical, período silente ipsilateral) e desempenho motor em atividades de vida diária, em indivíduos com AVC e boa recuperação motora, assim como em sujeitos sem AVC. As medidas foram realizadas no hemisfério afetado dos indivíduos com AVC e no hemisfério homólogo dos sujeitos do grupo controle.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários foram:

1. Confirmar que a inibição intracortical, a facilitação intracortical e a inibição inter-hemisférica obtidas por estimulação magnética transcraniana do hemisfério afetado em indivíduos com boa recuperação motora pós-AVC são comparáveis às medidas obtidas no hemisfério homólogo em controles.
2. Investigar a relação entre as medidas de inibição intracortical ou facilitação intracortical e o período silente ipsilateral nos dois grupos.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Caracterização do período e local da pesquisa

Todos os procedimentos do estudo foram realizados no Laboratório de Neuroestimulação da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Nesta pesquisa, foram analisados dados coletados de pacientes com AVC que participaram de dois projetos no Laboratório de de 2007 a 2010:

- “Melhora da função motora da mão em pacientes com acidente vascular cerebral” (Protocolo de Pesquisa nº 1049/04; aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq –Anexo A). Neste estudo, foram realizadas medidas de estimulação magnética transcraniana para investigar mecanismos de ação de intervenções específicas. Indivíduos entre 30 e 60 *dias* após AVC foram submetidos a treinamento motor do membro superior parético, três vezes por semana, após estimulação periférica repetitiva do membro superior, ativa ou controle (Conforto et.al., 2010; Apêndice). Avaliações de desempenho motor e estimulação magnética transcraniana foram realizadas até um ano após o tratamento. Para esta dissertação de Mestrado, foram analisados os dados colhidos entre *seis meses e um ano após o AVC*. Devido a problemas técnicos com o equipamento de estimulação magnética transcraniana, que foi enviado para reparo e devolvido após um ano, não foi possível realizar as medidas em todos os pacientes incluídos no estudo.

-“Uso terapêutico da estimulação somatossensitiva na reabilitação motora de pacientes com acidente vascular cerebral” (Protocolo de Pesquisa nº 1309/06; aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (Anexo B). Indivíduos *com mais de seis meses* após AVC foram randomizados para tratamento com estimulação periférica repetitiva do membro superior, ativa ou controle, diariamente por 28 dias, associada a treino motor domiciliar (Santos-Fontes et.al., 2013; Apêndice). Avaliações de desempenho motor e estimulação magnética transcraniana foram realizadas antes e após o tratamento. Foram analisados os dados colhidos *antes* do início deste tratamento. Da mesma forma que no protocolo supracitado, não foi possível colher dados de todos os pacientes incluídos devido a problemas técnicos com o equipamento.

Os critérios de inclusão e exclusão para os pacientes com AVC foram os mesmos nos dois estudos.

Foram também incluídos 10 dez sujeitos saudáveis, emparelhados por sexo e idade em relação aos pacientes, conforme protocolo de pesquisa aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (Anexo C). O recrutamento desses indivíduos foi realizado entre funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e familiares da pesquisadora ou de colegas do Laboratório de Neuroestimulação. Os experimentos foram realizados em 2010 e 2011. Este projeto (Anexo C) utilizou os dados dos dois estudos realizados em pacientes com AVC e os dados do grupo controle, de acordo com os objetivos desta dissertação de Mestrado.

A pesquisadora executante (KNFA) participou de todos os experimentos. Os dados foram analisados entre 2008 e 2012, e em 2016. Houve uma

interrupção na análise devido a questões pessoais da pesquisadora executante, entre 2012 e 2015.

3.2. Critério de seleção, constituição e caracterização dos participantes

3.2.1. Grupo de indivíduos com acidente vascular cerebral (Grupo AVC)

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Idade maior que 18 anos.
- Hemiparesia esquerda ou direita após um AVC isquêmico há mais de seis meses, documentado através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética.
- Boa função motora, definida como a capacidade de realizar as tarefas do teste de Jebsen-Taylor, exceto escrever uma frase (Jebsen et.al., 1969; Ferreiro, Santos & Conforto, 2010; Apêndice).
- Potencial evocado motor com amplitude mínima de 500 microvolts (μV) no músculo abdutor curto do polegar no membro superior parético, para a realização de medidas de inibição e facilitação intracortical.

Critérios de exclusão

- Mais de um AVC.
- AVC envolvendo o corpo caloso.
- Problemas de saúde não controlados, referidos pelo indivíduo, incluindo: doenças cardiovasculares (como insuficiência cardíaca descompensada,

angina instável, entre outras), artrite reumatoide, deformidade articular, câncer ativo, insuficiência renal ou respiratória grave.

- Doenças psiquiátricas, incluindo abuso de álcool ou drogas e depressão.
- Heminegligência.
- Incapacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido devido à afasia grave ou comprometimento cognitivo.
- Ausência total de sensibilidade tátil e proprioceptiva.
- Uso de medicamentos que podem influenciar a excitabilidade cortical como anfetaminas, fluoxetina, penicilina, anti-histamínicos, baclofeno, gabapentina, carbamazepina, lamotrigina, benzodipínicos, haloperidol, barbitúricos, sertralina, fenitoína (Rossi et al, 2009, Ziemann et al, 1996; Ziemann et al, 2004).
- Contraindicações relativas ou absolutas ao uso de estimulação magnética transcraniana: epilepsia, bomba de infusão implantada, marca-passo, objetos metálicos dentro do olho ou do crânio, cirurgia descompressiva para tratamento da hipertensão intracraniana; (Wassermann et al, 1991; Wassermann et al, 1998)
- Participação simultânea em outros protocolos de pesquisa.

A Figura 8 mostra o fluxograma de recrutamento dos dois estudos nos quais os dados foram colhidos. Os indivíduos foram recrutados através da checagem do banco de dados do grupo de Doenças Cerebrovasculares do HCFMUSP e da divulgação das pesquisas em meios de comunicação impressos. A inclusão dos pacientes foi feita em três etapas: checagem de prontuários de pacientes, contato telefônico e avaliação presencial.

No total, foram avaliados critérios de elegibilidade de 2298 indivíduos, e incluídos 12 indivíduos nesta pesquisa (Figura 8).

Figura 8- Seleção dos indivíduos com acidente vascular cerebral isquêmico, separados em duas colunas no Projeto 1 (“Melhora da função motora da mão em pacientes com acidente vascular cerebral”) e no Projeto 2 (“Uso terapêutico da estimulação somatossensitiva na reabilitação motora de pacientes com acidente vascular cerebral”). Os valores em parênteses representam o número de indivíduos em cada estágio da seleção.

Caracterização do Grupo AVC

Foram coletados dados de idade, gênero, data do AVC, escolaridade, preferência manual, hemisfério dominante e medicações utilizadas.

Os locais de lesão foram definidos em imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética sem contraste (sequências FLAIR-

Fluid Attenuation Inversion Recovery, ou sequências de difusão), realizadas rotineiramente por indicação clínica na fase aguda do AVC (1,5 Tesla). As lesões foram classificadas por uma neurologista em corticosubcorticais (lesões que comprometeram a via motora S1, M1) ou subcorticais. O comprometimento do córtex motor primário foi avaliado visualmente, nessas imagens, conforme descrito por Yousry et al (1997). Os exames não foram repetidos na fase crônica, quando foi realizada esta pesquisa. Os pacientes não tiveram nenhum outro sintoma durante este período.

Foram aplicadas as seguintes escalas:

- Subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer: a escala avalia a função motora dos membros superiores e inferiores, sensibilidade e atividade reflexa (Fugl-Meyer et al 1975). A pontuação total da subescala motora do membro superior é de 126. A pontuação nos itens função motora e coordenação variam de 0 a 66 pontos. Quanto maior a pontuação, menor o comprometimento motor. Esta escala foi validada em língua portuguesa (Michaelsen et al, 2011) e foi aplicada por fisioterapeutas treinadas.

- Medida de Independência Funcional (MIF): instrumento de avaliação da incapacidade. Mede o desempenho em atividades de autocuidado, transferências, locomoção, controle esfincteriano, comunicação e cognição, que inclui memória, interação social e resolução de problemas. A pontuação total varia de 18 a 126 pontos. Quanto maior a pontuação, maior a independência funcional, (Riberto et al., 2001). A escala foi aplicada por duas fisioterapeutas (pesquisadora executante e outra pesquisadora) certificadas pelo curso de Capacitação para sua utilização, realizado na Divisão de

Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- Escala de acidente vascular cerebral do *National Institutes Health* (NIH): avalia a gravidade do comprometimento neurológico causado após o acidente vascular cerebral. A pontuação varia de 0 a 42 pontos e quanto maior a pontuação, pior o comprometimento neurológico. Essa escala foi validada em português (Cincura et al, 2009). A aplicação da escala foi feita por médicos neurologistas treinados e certificados pela “American Heart Association”.

- Escala modificada de Rankin: escala amplamente utilizada para medir incapacidade global. Sua pontuação varia de 0-6 pontos e quanto maior a pontuação, maior a incapacidade (Rankin et.al, 1957; Cincura et al, 2009). A aplicação da escala foi feita por médicos neurologistas treinados.

3.2.2. Grupo controle

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Idade, sexo e preferência manual comparáveis aos dos indivíduos com acidente vascular cerebral.

Critérios de exclusão

- Antecedentes de doenças neurológicas ou transtornos psiquiátricos.

- Problemas de saúde não controlados.

- Contraindicações relativas ou absolutas para o uso de estimulação magnética transcraniana, como descrito para o Grupo AVC.

Caracterização do Grupo controle

Foram coletados dados de idade, gênero, escolaridade, dominância manual e medicações utilizadas.

3.3. Desfechos

3.3.1. Função motora do membro superior

A função motora do membro superior foi avaliada pela destreza manual e pela força de preensão entre o polegar e o indicador no Grupo AVC e no membro homólogo no Grupo controle. Todos os indivíduos permaneceram sentados confortavelmente durante os testes.

A destreza manual foi avaliada pelo teste de Jebsen-Taylor. A tarefa “escrever uma frase” foi excluída da pontuação, para evitar viés em pacientes afásicos. Quanto maior a pontuação, pior o desempenho motor. A escala foi validada em português (Ferreiro et. al, 2010)

A força de preensão entre o polegar e o indicador foi medida através de um dinamômetro digital (Kratos, São Paulo, Brasil). O cotovelo foi estabilizado em extensão por uma tala (Sande e Coury, 1998). Foi calculada a média de três medidas e todas foram feitas pelo mesmo instrumento conforme previamente descrito (Mathiowetz et al, 1985).

No Grupo AVC, as medidas foram realizadas no membro superior parético e no Grupo controle, no membro superior homólogo. As avaliações da função motora do membro superior foram aplicadas e filmadas pelas fisioterapeutas.

3.3.2. Excitabilidade cortical

As medidas de excitabilidade cortical foram realizadas através de estimulação magnética transcraniana. Uma neurologista treinada realizou a estimulação em sete indivíduos com AVC, cinco indivíduos do grupo controle e supervisionou diretamente as medidas realizadas em cinco outros participantes com AVC, feitas por um outro neurologista treinado.

Paradigma experimental

Durante as sessões de estimulação magnética transcraniana, cada participante ficou sentado em uma cadeira confortável, com os olhos abertos e os braços relaxados sobre um travesseiro (Figura 9). Antes do início da estimulação, todos os indivíduos responderam e assinaram um questionário de contraindicações da aplicação da estimulação magnética transcraniana (Keel et al, 2001).

Figura 9- Sessão de estimulação magnética transcraniana

A estimulação do córtex motor do hemisfério afetado pelo acidente vascular cerebral foi realizada com uma bobina magnética em forma de oito (diâmetro médio de 70 mm), conectada a dois estimuladores magnéticos através do módulo Bi-Stim 200² (Magstim). A bobina foi posicionada tangencialmente ao couro cabeludo, com a sua intersecção a um ângulo de 45 com a linha média, para induzir a corrente elétrica no córtex em direção posterior-anterior e ativar otimamente a via corticospinal por via trans-sináptica (Brasil-Neto et al, 1992).

Eletrodos de superfície (Alfamedic Ltda., São Paulo, Brasil) foram colocados no músculo abductor curto do polegar, do lado direito e do lado esquerdo. As respostas eletromiográficas foram amplificadas (x1000), filtradas (2Hz para 2 kHz) e gravadas em um sistema de aquisição de dados computadorizado construído com a linguagem de programação gráfica LabVIEW (taxa de amostragem, 5 kHz) (Kaelin-Lang e Cohen, 2000) (Figura10).

FONTE: Conforto AB et al, Arq Neuropsiquiatr, 2003, 146-152.

Figura 10- Esquema simplificado da estimulação magnética transcraniana e a resposta eletromiográfica

Definição do “ponto ótimo” para estimulação

Uma touca de natação foi colocada na cabeça do participante. Para determinação do vértex, foram feitas as medidas das linhas nácio-inion e interauricular. O vértex foi definido como o ponto de intersecção entre essas linhas. Posteriormente, foi marcado um ponto localizado 5 cm lateralmente ao vértex, no plano da linha interauricular, com uma caneta (Conforto et al, 2004). A estimulação foi então iniciada neste ponto. Para definir a melhor posição para evocar o potencial evocado motor do músculo abdutor curto do polegar (“ponto ótimo”), foi inicialmente administrada uma intensidade de 45% da capacidade máxima do estimulador. Em seguida, foram feitos ajustes em intensidade conforme as respostas obtidas, a passos de 5% da capacidade máxima do estimulador. Posteriormente, o ajuste foi feito a passos de 1%. A bobina foi movida anteroposteriormente e medial-lateralmente em relação ao ponto inicial da estimulação. O processo foi repetido até que fosse observada uma posição na qual três potenciais evocados motores fossem registrados após a aplicação de três estímulos consecutivos. Se nenhum potencial evocado motor fosse encontrado em uma determinada posição, mas três potenciais evocados motores fossem ainda observados após três estímulos em mais de um ponto, o ponto ótimo ficaria definido como aquele em que a maior amplitude média de potencial houvesse sido obtida.

O “ponto ótimo” foi marcado com uma caneta na touca para assegurar a posição na qual a bobina deveria ser mantida durante todo o experimento.

Medidas de excitabilidade cortical

Foram realizadas as seguintes medidas, com a bobina posicionada sobre o ponto ótimo:

-Limiar motor em repouso: mínima intensidade da estimulação magnética transcraniana (medida com a aproximação de 1% da potência máxima do estimulador magnético) necessária para evocar, pelo menos, 3 de 6 potenciais evocados motores maiores ou iguais a 50 μ V, como recomendado por estudos anteriores (Lotze et al., 2003; Conforto et al., 2004).

-Inibição intracortical e facilitação intracortical: avaliada através da técnica de pulsos pareados. Foram aplicados dois estímulos: um estímulo condicionante e um estímulo teste (intensidade necessária para evocar um potencial evocado motor de amplitude pico a pico entre 0,5 a 1,0mV (PEM_{ET})). A intensidade do estímulo condicionante foi de 80% do limiar motor (Rossini et al, 1994). A intervalos curtos (no presente estudo, 2 ms) entre o estímulo teste e o condicionante, observa-se a diminuição da amplitude do potencial evocado motor (inibição), enquanto a intervalos mais longos (10ms) observa-se o contrário, o aumento da amplitude do potencial evocado motor (facilitação). As medidas foram realizadas durante repouso do músculo-alvo.

Dezesseis estímulos inibitórios, dezesseis estímulos facilitatórios e dezesseis estímulos controles foram aplicados. A ordem de apresentação dos estímulos inibitórios (intervalo entre CS e TS de 2 ms), facilitatórios (intervalo de 10 ms) e controles (estímulo teste) foi aleatorizada no programa de aquisição de dados.

Foram calculadas as médias das amplitudes de potenciais evocados após cada par de pulsos (facilitatórios ou inibitórios) ou após os pulsos-controle. A inibição intracortical foi calculada pela divisão da média dos

potenciais evocados por pares de pulsos com intervalos de 2 ms entre si e a média da amplitude do potencial motor evocado pelo estímulo teste:

$$[(PEM_{CS+ET_2ms} / PEM_{ET}) \times 100, \%].$$

A facilitação intracortical foi calculada pela divisão da média dos potenciais evocados por pares de pulsos com intervalos de 10 ms entre si e a média da amplitude do potencial motor evocado pelo estímulo teste:

$$[(PEM_{CS+ET_10ms} / PEM_{ET}) \times 100, \%].$$

-Período Silente Ipsilateral, que corresponde ao período de supressão da atividade da eletromiografia durante uma contração muscular voluntária máxima após um único pulso de estimulação magnética transcraniana ser administrado ao córtex motor ipsilateral (Ferber et.al., 1992). A estimulação magnética transcraniana foi administrada ao córtex motor do hemisfério afetado de pacientes e ao hemisfério homólogo dos indivíduos saudáveis a uma intensidade de 150% do limiar motor em repouso. Vinte pulsos foram administrados. Usando um aplicativo desenvolvido em LabVIEW (Kaelin-Lang), a estimulação magnética transcraniana foi administrada apenas quando a contração do músculo-alvo (lado não parético) fosse associada a um nível mínimo de atividade eletromiográfica correspondente a 10% do obtido durante a contração máxima. Antes da estimulação, foi feito um treino no qual o indivíduo foi instruído a realizar a abdução palmar com força máxima, para registro da contração do abdutor curto do polegar por 2 segundos, em três tentativas. Foi então calculada a média da atividade eletromiográfica medida durante as três tentativas (Triggs et al, 1993). A unidade medida pelo programa é a “root mean square” (RMS) ou raiz quadrática média (Ferreira 2010), ou seja, é a raiz quadrada do valor médio da função quadrática dos valores

instantâneos. Trata-se de uma medida estatística da magnitude de uma quantidade variável usada indiretamente para estimar o nível de contração muscular (Boe et al, 2008).

Foram aplicados 20 estímulos de estimulação magnética transcraniana, com intervalo de descanso de um minuto após cinco estímulos, com pausa de 2 minutos após 10 estímulos e um minuto após 15 estímulos.

A atividade eletromiográfica foi registrada a cada pulso da estimulação magnética transcraniana. Foram excluídos registros com artefatos de duração maior que 10ms. Todos os registros foram salvos em Labview. Para a análise, inicialmente foi feita inspeção visual dos registros através de “playbacks”. Registros nos quais houvesse artefatos ou instabilidade da linha de base foram excluídos.

Os dados registrados em Labview, antes e após cada estímulo, foram exportados como arquivos ASCII (American Standard Code) e analisados em uma planilha-modelo em Excel. Foi construída uma curva com os valores obtidos em cada ponto, considerando a média de cada registro. A metodologia utilizada neste estudo para análises dos parâmetros de duração, amplitude e percentagem de inibição, foi definida após a análise de diferentes definições de medidas do período silente ipsilateral em indivíduos com AVC e indivíduos saudáveis (Nagaya et al, 2014; Apêndice).

Foi feita a média retificada da amplitude da atividade eletromiográfica durante 100 milissegundos antes do estímulo, definida como a atividade eletromiográfica basal. A duração, amplitude e percentagem de inibição do período silente ipsilateral (Figura 11) foram calculadas em relação a esta média basal, pré-estímulo (Nagaya et al, 2016).

Figura 11- Período Silente Ipsilateral- Após um estímulo de estimulação magnética transcraniana ser administrado ao córtex motor ipsilateral, a uma intensidade de 150% do limiar motor em repouso. A seta horizontal mostra a duração e a vertical (preta), a amplitude do período silente. A seta vertical (cinza) mostra o artefato do estímulo magnético.

A duração do período silente ipsilateral foi calculada como a diferença entre a latência (ponto no qual a atividade eletromiográfica cai abaixo da linha de base) e o ponto em que a atividade eletromiográfica retorna acima da linha de base (Takeuchi et al, 2007) (Figura 11).

A amplitude foi medida a partir da linha de base até o ponto máximo da inibição da atividade eletromiográfica (Boorojerdi et al, 1996) (Figura 11).

A percentagem de inibição da atividade eletromiográfica dentro do período silente ipsilateral foi definida como (Wasserman et al, 1991, Nagaya et al, 2016):

(100 – Média retificada da EMG durante o Período Silente)

$$\frac{\quad}{\text{Média retificada da EMG antes do artefato do estímulo magnético}} \times 100 (\%)$$

3.4 Ética

Os protocolos “Melhora da função motora da mão em pacientes com acidente vascular cerebral” e “Uso terapêutico da estimulação somatossensitiva na reabilitação motora de pacientes com acidente vascular cerebral” foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (Anexo A e B). Todos os pacientes concordaram em participar das pesquisas e assinaram termos de consentimento livre e esclarecido.

O projeto desta dissertação, especificando a análise dos dados colhidos através dos projetos supracitados, foi aprovado pela CAPPesq em 1 de julho de 2009 (Anexos A, B e C). A inclusão de indivíduos do grupo controle foi aprovada pela CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo assim como o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os indivíduos do grupo controle concordaram em participar das pesquisas e assinaram termos de consentimento livre e esclarecido.

3.5. Análise estatística

Dados com distribuição normal foram descritos com médias e desvios-padrão. Dados sem distribuição normal foram descritos com medianas, valores mínimos e máximos.

Para comparações entre características dos participantes no Grupo AVC e Grupo controle foram utilizados:

- Teste t não pareado de Student, para idade;
- Testes exatos de Fisher, para gênero e preferência manual;
- Teste de Mann-Whitney, para desempenho na escala de Jebsen-Taylor e na força de preensão.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se os valores de p fossem iguais ou menores a 0,05.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre medidas de desempenho motor (teste de Jebsen-Taylor, força de preensão entre o polegar e o indicador) e as medidas de estimulação magnética transcraniana (inibição intracortical, facilitação intracortical, duração, amplitude e percentagem de inibição do período silente ipsilateral). A correlação foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de p foi menor que 0,05.

Para a avaliação de associações entre as medidas de excitabilidade intracortical (inibição e facilitação intracorticais) e de inibição inter-hemisférica (duração, amplitude e percentagem de inibição do período silente ipsilateral), também foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

Para a comparação das medidas de excitabilidade cortical obtidas por estimulação magnética transcraniana entre sujeitos do Grupo de AVC e Grupo controle, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se o valor de p fosse igual ou menor a 0,05.

O programa utilizado para análise estatística foi o *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versão 13.0.

3.6. Financiamento

Os projetos através dos quais foram coletados dados para o presente estudo foram financiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ – Projeto 477916 / 2006-6) e pelo *National Institutes of Health* (NIH – Projeto R21 TW006706). A aluna recebeu bolsa do Programa de Demanda Social-Bolsa CAPES.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características das amostras

4.1.1. Grupo de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC)

No Grupo AVC (Tabela 7), foram incluídos doze indivíduos (seis homens). A média ($\pm$ desvio padrão) de idade foi 52,9 ($\pm 11,8$) anos. A maioria (91,6%) tinha preferência manual direita antes do AVC. O tempo médio de lesão ($\pm$ desvio padrão) após o AVC foi de 3,3 ($\pm 1,1$) anos. Cinco indivíduos tinham lesões vasculares com extensão córtico-subcortical e sete, com envolvimento exclusivamente subcortical. Em dois pacientes, houve envolvimento do córtex motor primário.

Os resultados das medidas de estimulação magnética transcraniana são apresentados na Tabela 8. O Paciente 6 apresentou intensa facilitação ao invés de inibição intracortical, quando submetido à estimulação magnética transcraniana com pulsos pareados a um intervalo de 2 milissegundos.

Tabela 7. Características dos indivíduos do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC).

Grupo AVC	Gênero	H	Dominância Manual	Idade (Anos)	Tempo AVC (Anos)	FM	MIF	NIH	EMR	TJT (s)	Força Preensão (J)
1	M	D	D	52	3,8	53	107	2	3	51,7	59,8
2	M	E	D	36	3,3	59	114	3	3	63,5	45,1
3	M	D	E	46	3,2	58	112	6	3	61,9	66,6
4	F	E	D	69	3	58	104	3	2	84,0	46,1
5	F	E	D	41	2,9	59	111	4	2	32,3	50,9
6	M	D	D	62	2,5	59	121	3	2	47,9	91,1
7	F	D	D	55	2,4	61	118	0	1	56,4	56,8
8	F	E	D	37	4,3	55	119	2	1	109,3	30,4
9	M	E	D	64	3,2	63	111	1	2	47,7	77,4
10	M	E	D	67	2,3	62	114	1	2	85,9	62,7
11	F	D	D	45	6,2	57	115	1	1	41,0	37,2
12	F	E	D	61	2,1	46	111	5	2	97,2	41,1
				52,9 ±11,8	3,3 ±1,1	57,5 ±4,6	113,1 ±4,9	2,6 ±1,8	2,0± 0,7	64,9 ± 23,9	55,4±17,4

M, masculino; F feminino; H, hemiparesia; D, direita; E, esquerda; FM, Subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer (pontuação máxima 66); MIF, Medida de Independência Funcional (pontuação máxima 126); NIH, Escala do National Institutes of Health (pontuação máxima 42); EMR, Escala Modificada de Rankin (pontuação máxima 6). TJT, Teste de Jebsen Taylor; N, Newton; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical; Lmr, limiar motor em repouso; Psil, período silente ipsilateral; PI, percentagem de inibição

Tabela 8- Dados da estimulação magnética transcraniana de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC)

Grupo AVC	Pulso pareado			Período silente ipsilateral		
	Lmr (%)	IIC (%)	FIC (%)	Duração (ms)	Amplitude (microV)	Percentagem Inibição (%)
1	44	74,4	110,2	37,6	263,3	24,7
2	46	75,7	98,8	11,8	130,2	14,0
3	53	83,0	140,3	37,2	151,2	39,3
4	54	68,6	114,5	23,2	87,2	30,4
5	43	24,5	87,1	22,8	285,3	37,3
6	56	407,1	178,3	10,0	283,4	14,6
7	55	64,5	229,2	14,0	252,0	22,2
8	85	16,8	140,2	17,8	80,2	19,1
9	44	70,7	110,1	36,0	22,5	28,5
10	64	49,4	111,0	44,0	49,3	37,4
11	74	19,5	130,0	41,8	26,9	48,4
12	41	56,1	114,4	23,6	99,3	55,7
	54,9±13,5	84,2±104,2	130,3±39,1	26,7±12,1	144,2±101,0	31,0±13,1

IIC, intracortical; FIC, facilitação intracortical; Lmr, limiar motor; ms, milissegundo; dv, desvio padrão.

4.1.2. Grupo controle

No Grupo controle, foram incluídos dez indivíduos. A média ($\pm$ desvio padrão) de idade foi 53,3 ($\pm 12,0$) anos, 60% foram do gênero masculino e 90% apresentaram preferência manual direita. A tabela 9 mostra os dados individuais do Grupo controle, e a tabela 10 os resultados da estimulação magnética transcraniana individuais de cada controle.

Tabela 9 - Características dos indivíduos do grupo controle

Grupo controle	Gênero	Dominância manual	Idade (Anos)	TJT (s)	Força preensão (N)
1	M	D	40	35,4	70,6
2	F	D	54	38,4	56,8
3	F	D	63	29,9	75,5
4	M	D	67	38,3	66,6
5	F	D	46	29,8	50,9
6	M	D	36	35,8	54,8
7	M	E	42	41,3	96,0
8	M	D	62	28,8	71,5
9	F	D	53	32,8	53,9
10	M	D	70	45,0	80,4
			53,3 $\pm$ 12,0	35,6 $\pm$ 5,3	62,34 $\pm$ 14,2

M, masculino; F, feminino; D, direita; E, esquerda; s, segundos; N, Newton.

Tabela 10- Dados da estimulação magnética transcraniana do grupo controle.

Grupo	Pulso pareado			Período silente ipsilateral		
	Lmr	IIC	FIC	Duração	Amplitude	Percentagem de Inibição
Controle	(%)	(%)	(%)	(ms)	(microV)	(%)
1	51	21,9	105,6	43,4	149,5	34,8
2	68	33,6	97,0	30,4	157,9	49,5
3	50	135,1	104,0	21,6	295,4	36,5
4	46	11,5	86,2	51,2	155,8	22,2
5	59	42,6	105,6	34,0	169,7	51,4
6	50	13,3	96,8	35,0	114,2	27,1
7	55	40,9	148,4	44,4	45,8	41,9
8	58	62,7	311,5	24,8	120,8	29,6
9	73	22,2	170,6	28,4	101,6	37,6
10	76	238,8	177,5	23,2	93,7	23,0
	58,6 ±10,4	62,3 ±71,8	140,3 ±68,4	33,6 ±10,0	140,4 ±66,0	35,4 ±10,2

Lmr, limiar motor em repouso; IIC, inibição intracortical; FIC, facilitação intracortical; ms, milissegundos.

4.1.3. Comparação entre características dos indivíduos do Grupo AVC e do Grupo controle

Não houve diferenças significativas entre a idade, gênero ou preferência manual (direita / esquerda) entre pacientes e controles (Tabela 11).

O desempenho no Teste de Jebsen-Taylor foi significativamente pior no Grupo AVC do que no Grupo controle. A média da força de preensão foi mais baixa no Grupo AVC, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a esta variável (Tabela 11). Os menores valores de força de preensão foram 30,4 Newtons no Grupo AVC e 50,9 Newtons no Grupo controle (Tabelas 7 e 9). Os valores máximos foram 91,1 Newtons no Grupo AVC e 96 Newtons no Grupo controle (Tabelas 7 e 9).

Tabela 11 - Comparação das características de pacientes com acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e do Grupo Controle

Características	Grupo AVC	Grupo controle	p-valor
Idade em anos (média ± dp)	52,9 ± 11,7	53,3 ± 11,9	0,94 ¹
Gênero(M/F)	6/6	6/4	0,45 ²
Preferência manual (esquerda/direita)	1/11	1/9	0,90 ²
TJT em segundos (média ± dp)	64,9 ± 24,0	34,5 ± 5,3	<0,001 ³
Força de Preensão (N)	55,4 ± 16,0	67,6 ± 14,0	0,080 ³

dp, desvio-padrão; M masculino; F, feminino; TJT, desempenho no Teste de Jebsen-Taylor. N=Newtons. ¹ Teste-T. ²Teste exato de Fisher. ³Teste de Mann-Whitney.

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto às medidas de limiar motor em repouso, inibição intracortical, facilitação intracortical, período silente ipsilateral (duração, percentagem de inibição ou amplitude) entre o Grupo AVC e o Grupo controle ($p > 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação entre as medidas de estimulação magnética transcraniana do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e do Grupo controle

Medidas	Grupo AVC	Grupo controle	P-valor
Limiar motor em repouso	54,3 ± 13,1	58,6 ± 10,4	0,29
Inibição intracortical	84,2 ± 104,2	62,3 ± 71,7	0,18
Facilitação intracortical	129,2 ± 37,7	140,3 ± 68,4	0,51
Duração do período silente (ms)	26,5 ± 12,1	33,6 ± 9,9	0,19
Amplitude do período silente (microV)	144,2 ± 101,0	140,5 ± 66,0	0,59
Percentagem de inibição do período silente	31,1 ± 13,1	35,6 ± 10,2	0,39

AVC, acidente vascular cerebral; ms, milissegundos; microV, microvolts.

4.2. Correlações entre medidas de desempenho motor e medidas de Estimulação Magnética Transcraniana.

Grupo AVC

Neste grupo não houve uma correlação significativa entre o teste de Jebsen-Taylor e os parâmetros da estimulação magnética transcraniana do córtex motor do hemisfério afetado (Tabela 13).

Houve uma correlação significativa entre a força de preensão e a inibição intracortical no córtex motor do hemisfério afetado ($r = 0,68$; $p = 0,014$). A inibição intracortical no córtex motor do hemisfério afetado foi maior nos indivíduos com maior fraqueza da mão (Tabela 13, Figura 12A). Não houve correlação entre os demais parâmetros da estimulação magnética transcraniana e a força de preensão.

Quando o dado de inibição intracortical do *Paciente 6*, no qual houve facilitação ao invés de inibição intracortical, foi excluído da análise, a correlação tornou-se mais fraca e não mais estatisticamente significativa ($r = 0,591$; $p = 0,056$) (Figura 12 B). Para identificar esta correlação com poder de 80%, seria necessária uma amostra de 21 pacientes.

Grupo controle

No grupo controle, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre as medidas de desempenho motor e as medidas de estimulação magnética transcraniana (Tabela 14) (Figura 12 C).

Tabela 13– Coeficientes de correlação de Spearman das medidas de Estimulação Magnética Transcraniana com as medidas de desempenho motor do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC). Os p-valores estão entre parênteses. O asterisco indica correlação estatisticamente significativa (p-valor <0,05).

Parâmetros	Grupo	
Estimulação Magnética Transcraniana	AVC	
	Teste	Força de
	Jebsen-Taylor	Preensão
Inibição Intracortical	-0,14(0,66)	0,68 (0,014)*
Facilitação intracortical	0,19(0,54)	0,07(0,81)
Limiar motor em repouso	0,20(0,52)	-0,15(0,62)
Duração do Período Silente	-0,42(0,89)	0,05(0,88)
Amplitude do Período Silente	-2,73(0,39)	0,25(0,41)
Percentagem de Inibição do Período Silente	-0,21(0,94)	-0,14(0,66)

Figura 12 – Correlação entre a inibição intracortical e a força de preensão no Grupo AVC, com “outlier” (A), sem “outlier” (B) e no Grupo controle (C).

IIC, inibição intracortical; N, Newtons

Tabela 14- Correlação (coeficiente de correlação de Spearman) entre as medidas de Estimulação Magnética Transcraniana e as medidas de desempenho motor no Grupo controle. Os p-valores estão entre parênteses.

Parâmetros	Grupo	
Estimulação Magnética Transcraniana	Controle	
	Teste	Força de
	Jebsen-Taylor	Preensão
Inibição Intracortical	-0,11 (0,75)	0,47 (0,16)
Facilitação intracortical	-0,17 (0,63)	0,34 (0,33)
Limiar motor em repouso	0,14 (0,68)	-0,85 (0,81)
Duração do Período Silente	0,29 (0,40)	-0,15 (0,67)
Amplitude do Período Silente	-0,50 (0,13)	-0,35 (0,31)
Percentagem de Inibição do Período Silente	-0,22 (0,53)	-0,29 (0,40)

4.3. Correlação entre as medidas de Estimulação Magnética Transcraniana

4.3.1. Inibição intracortical e inibição inter-hemisférica

Grupo AVC

Não houve correlações significativas entre inibição intracortical e qualquer um dos parâmetros do período silente ipsilateral, no Grupo AVC (Tabela 15),

Grupo controle

No Grupo controle, houve uma correlação significativa entre a inibição intracortical e a duração do período silente ipsilateral (Tabela 15) (Figura 13A). A inibição inter-hemisférica foi maior em indivíduos que apresentaram maior inibição intracortical (Figura 13A).

Tabela 15- Correlação entre as medidas de inibição intracortical e as medidas de inibição inter-hemisférica do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e do Grupo controle. Entre parênteses está o coeficiente de correlação de Sperman, o asterisco indica correlação estatisticamente significativa.

Correlação	Grupo	Grupo
IIC X Período Silente Ipsilateral	AVC	Controle
IIC X Duração do período silente	-0,26(0,40)	-0,8(0,008)*
IIC X Amplitude do período silente	0,39(0,20)	0,01(0,96)
IIC X Percentagem de inibição do período silente	-0,36(0,24)	0,20(0,58)
IIC, inibição intracortical		

Figura 13 – Correlação entre a inibição intracortical e a duração do período silente ipsilateral no Grupo controle (VS) e no Grupo AVC (PT).

IIC, inibição intracortical; PSIL, período silente ipsilateral; ms, milissegundos; IHI, inibição inter-hemisférica.

4.3.2. Facilitação intracortical e inibição inter-hemisférica

Grupo AVC

Não houve correlações significativas entre a facilitação intracortical e qualquer um dos outros parâmetros do período silente ipsilateral, no Grupo AVC (Tabela 16).

Grupo controle

Não houve correlações significativas entre a facilitação intracortical e qualquer um dos outros parâmetros do período silente ipsilateral, no Grupo controle (Tabela 16).

Tabela 16- Correlações (coeficientes de correlação de Spearman) entre as medidas de facilitação intracortical e as medidas de inibição inter-hemisférica do Grupo acidente vascular cerebral (Grupo AVC) e no Grupo controle. Os p-valores estão entre parênteses.

Correlação	Grupo AVC	Grupo controle
FIC X Psil duração	-0,20(0,52)	-0,48(0,16)
FIC X Psil amplitude	0,06(0,84)	-0,51(0,13)
FIC X Psil percentagem de inibição	- 0,36(0,24)	-0,09(0,78)
FIC, facilitação intracortical. Psil, período silente ipsilateral.		

5. Discussão

5.DISSCUSSÃO

5.1. Características dos participantes

Os indivíduos do grupo AVC apresentaram boa recuperação motora avaliada pela Subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer. Apesar disso, em relação à destreza manual avaliada pelo teste de Jebsen-Taylor, o grupo AVC apresentou desempenho significativamente pior que o grupo controle. A força de preensão foi menor no grupo AVC que no grupo controle, embora a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa. De acordo com a CIF, a Subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer e a força de preensão são medidas de funções e estruturas do corpo (Farias e Buchalla, 2005; Salter et al, 2005; Oliveira e Silveira, 2011) Estes resultados indicam que o grupo AVC apresentou um comprometimento funcional leve do membro superior parético.

A falta de diferenças nas medidas de estimulação magnética transcraniana entre pacientes e controles é coerente com os resultados de outros estudos que incluíram pacientes com AVC e boa/moderada recuperação da função motora na fase crônica (Huynh, 2016; Honaga, 2013; Manganotti, 2008). Esses resultados apoiam a hipótese de que pacientes com boa recuperação apresentem excitabilidade cerebral ou padrões de atividade mais semelhantes aos de indivíduos saudáveis, do que pacientes com pior recuperação.

Estudos com ressonância magnética funcional correlacionaram a ativação cerebral relacionada à tarefa e a recuperação funcional (Ward et al, 2013; Ward et al, 2006; Rehme et al, 2012). Foi observado aumento do recrutamento de

redes motoras secundárias em ambos os hemisférios, provavelmente para compensar o comprometimento unilateral em pacientes com déficit motor mais grave. Por outro lado, as áreas de ativação cerebral foram semelhantes em pacientes com melhor recuperação motora e indivíduos saudáveis. Foi sugerido que o retorno do funcionamento cerebral a um padrão mais próximo do “fisiológico” esteja associado à melhor recuperação funcional motora.

Por outro lado, uma meta-análise avaliou a diferença da inibição intracortical entre o hemisfério afetado e o não afetado, assim como entre o hemisfério afetado de indivíduos com AVC e controles saudáveis na fase subaguda inicial (até 3 meses), subaguda tardia (3-6 meses) e crônica (> 6 meses). Essas fases foram descritas de acordo com os critérios definidos por um consenso de especialistas (Bernhardt, et al, 2017). Na fase subaguda inicial, a inibição foi significativamente menor no córtex motor do hemisfério afetado que no hemisfério não afetado. A inibição foi também menor no hemisfério afetado de pacientes que no hemisfério homólogo de controles. Na fase crônica, contudo, não houve diferenças significativas na inibição intracortical entre os hemisférios de pacientes, ou entre os hemisférios de pacientes com diferentes graus de recuperação motora e os de controles (McDonnell e Stinear, 2017). Essa ausência de diferença, independentemente do nível de comprometimento motor, pode ser consequência de poder estatístico insuficiente considerando a alta variabilidade da medida. Além disso, em pacientes com comprometimento grave do membro superior, é comum que a inibição intracortical não seja registrável ou que seu registro seja prejudicado, devido à baixa amplitude dos potenciais evocados motores nesses indivíduos.

5.2. Correlações entre medidas de desempenho motor e medidas de Estimulação Magnética Transcraniana.

Grupo AVC

Pela primeira vez, relatamos uma correlação significativa e inversa entre a inibição intracortical no hemisfério afetado e a força de preensão em indivíduos com excelente recuperação motora na fase crônica (> 6 meses) após o AVC. Esses resultados sugerem que o aumento da atividade GABA_A em repouso no hemisfério afetado, avaliada pela inibição intracortical, possa ser prejudicial para a geração de força na fase crônica após o AVC, ou que os mecanismos que levam a maior comprometimento da força também possam levar ao aumento da atividade de GABA_A no hemisfério afetado. Após a exclusão de dados de um “outlier”, no qual houve facilitação ao invés de inibição intracortical, a correlação tornou-se mais fraca, porém não encontramos qualquer razão para excluir esse indivíduo da pesquisa.

Há outras evidências de que o aumento da atividade gabaérgica possa estar relacionado ao desempenho, à aprendizagem ou à recuperação motora. Por exemplo, em indivíduos saudáveis, a inibição intracortical diminui após o treinamento dos movimentos de abdução-adução por 15 minutos com a mão contralateral (Blitcher2009).

Além disso, foi descrito um aumento na proporção GABA: creatina no córtex motor do hemisfério afetado em comparação a controles em pacientes entre 3 a 12 meses após o AVC, com limitação moderada da função motora de acordo com o Teste de Função Motora de Wolf e que apresentaram menor

resposta à reabilitação com Terapia por Contenção Induzida do membro superior por duas semanas, em relação a sujeitos que responderam melhor (Blicher, 2015). Em conjunto, esses resultados sugerem que o aumento da atividade gabaérgica no córtex motor do hemisfério afetado possa ser prejudicial para o desempenho da mão e para a melhora desse desempenho associada ao treino.

Poucos estudos correlacionaram inibição intracortical e desempenho motor. Swayne (2008) encontrou uma correlação, em pacientes avaliados 3 meses pós-AVC, entre melhor desempenho no Teste dos Nove Pinos e inibição intracortical mais profunda no córtex motor do hemisfério não afetado em 10 indivíduos com boa recuperação motora. Esse resultado corrobora a teoria da inibição inter-hemisférica segundo a qual, após um AVC em um dos hemisférios cerebrais que cause hemiparesia, ocorreria a perda do equilíbrio mútuo de inibição entre os hemisférios. O hemisfério afetado perderia a capacidade de inibir o hemisfério não afetado, que por sua vez passaria a inibir excessivamente o hemisfério afetado, prejudicando desta forma a recuperação motora da mão afetada (Chen, Yung e Li 2003; Werhahn et al, 2003; Murase, et al, 2004). O aumento da inibição intracortical do córtex motor do hemisfério afetado mediada por atividade gabaérgica poderia, hipoteticamente, contribuir para a diminuição da inibição inter-hemisférica do hemisfério não afetado sobre o afetado e assim, facilitar o desempenho da mão parética.

Por outro lado, Wittemberg (2007) não encontrou correlação estatisticamente significativa entre a inibição intracortical em qualquer dos hemisférios e o desempenho motor no Teste dos Nove Pinos, em pacientes com bom desempenho motor, até 10 dias após o AVC. Além da diferença de fase após o evento cerebrovascular em relação a nossos pacientes, é possível que o

nível de comprometimento motor não tenha sido semelhante. As escalas usadas para a caracterização dos pacientes foram diferentes das empregadas no presente estudo, dificultando o estabelecimento de comparações.

Diferentemente de nossos resultados obtidos em pacientes com comprometimento motor leve do membro superior, Honaga et al (2013), encontraram desinibição do hemisfério afetado em pacientes com maior comprometimento motor pós-AVC na fase crônica, com valores da Subescala de avaliação do membro superior de Fugl-Meyer (média de 28,6) bem abaixo da encontrada em nossos pacientes.

Marconi et al (2011) encontraram uma correlação entre aumento da inibição intracortical do hemisfério afetado e melhora em desempenho funcional do membro superior avaliado pelo Teste de função motora de Wolf, após uma intervenção de vibração dos músculos flexor radial do carpo e bíceps braquial. Foram incluídos indivíduos com comprometimento motor leve a moderado do membro superior (*Medical Research Council Scale*, MRC de 2 a 4 e média de 2,9 (DeJong RN, 1992)). Os músculos-alvo para registro de potenciais evocados motores foram o flexor radial do carpo e o bíceps braquial, em contraste com nosso estudo no qual o alvo foi o músculo abdutor curto do polegar.

Ainda nesse trabalho, foi descrita uma correlação positiva entre aumento da inibição relacionada a músculos flexores no córtex motor do hemisfério afetado e menor gravidade da espasticidade. Foi postulado que o aumento da inibição poderia ser benéfico para focalizar a atividade neural e inibir padrões que poderiam favorecer a espasticidade. Por outro lado, a diminuição da inibição pode favorecer o recrutamento de neurônios corticais e melhorar o desempenho motor em pacientes com boa recuperação. Em nosso estudo todos os pacientes

tinham uma boa recuperação motora e nenhum deles apresentou espasticidade. Por outro lado, nossos resultados corroboram a hipótese de que a diminuição da inibição favoreça o recrutamento de neurônios corticais e assim, contribua para o desempenho motor de pacientes com boa recuperação.

Parte das discrepâncias entre os estudos que avaliam a relação entre a inibição intracortical e a função do membro superior em indivíduos com AVC é a heterogeneidade dos protocolos de estimulação. Alguns utilizaram bobinas circulares, menos focais (Witemberg et al, 2007). Os intervalos entre o estímulo condicionante e o estímulo teste, para a mensuração da inibição intracortical, variaram de 2 (Swayne et al, 2008; Honaga et al, 2013), 3 (Witemberg et al, 2007; Marconi et al, 2011) a 5 milissegundos (Witemberg et al, 2007). A amplitude do potencial evocado pelo estímulo teste variou de 0,7 a 1 milivolts (Swayne et al, 2008; Marconi et al, 2011) ou foi definida como 120% do limiar motor (Witemberg et al, 2007; Honaga et al, 2013). Os músculos-alvo foram: Primeiro interósseo dorsal (Witemberg et al, 2007; Swayne et al, 2008), flexor radial do carpo (Marconi et al, 2011; Honaga et al, 2013;) e bíceps braquial (Marconi et al, 2011). De forma geral, os estudos utilizaram estimuladores Magstim 200® (Witemberg et al, 2007; Swayne et al, 2008; Marconi et al, 2011; Honaga et al, 2013). Sabe-se que os seguintes parâmetros influenciam a inibição intracortical por intervalo curto (Chen et al, 1998):

- Músculo-alvo: a inibição é menor em músculos proximais que em músculos distais do membro superior.
- Bobina: a inibição é maior quando é utilizada uma bobina em forma de oito que uma bobina circular.

- Intervalo entre os estímulos: o intervalo de 2 ms entre o estímulo condicionante e o teste pode ser mais efetivo para o registro da inibição intracortical para o músculo abdutor curto do polegar do que para o músculo bíceps braquial; já o intervalo de 5 ms pode ser mais efetivo para o registro da inibição intracortical para o músculo bíceps braquial.
- Estímulo Condicionante: Em ambos os músculos, abdutor curto do polegar e bíceps braquial, utilizando a bobina em formato de oito, a obtenção de resposta da inibição intracortical com limiar em repouso pode ser feita com o aumento da intensidade até 90% do estímulo condicionante.
- Estímulo Teste: intensidades mais altas levam a um pequeno aumento da inibição intracortical em relação a intensidades menores.

Além das diferenças em paradigmas de estimulação magnética entre os estudos, diferentes desfechos de função motora foram utilizados, potencialmente contribuindo para resultados aparentemente conflitantes. No presente estudo, encontramos correlação significativa entre a inibição intracortical e a força de preensão da mão, mas não entre a inibição intracortical e o desempenho no teste de Jebsen-Taylor. O aumento da força muscular depende do recrutamento e da quantidade de unidades motoras de um músculo agonista e seus sinergistas (Claman Ph, 1993). Através da inervação recíproca, o(s) músculo(s) antagonista(s) é (são) inibido durante a ação do agonista, contribuindo para aumento da velocidade e eficiência da contração (Kandel et al, 2014). Um número relativamente restrito de músculos está envolvido no processo. Por outro lado, o desempenho no teste de Jebsen-Taylor depende do acionamento rápido e sincronizado de diversos agonistas, assim como do relaxamento de antagonistas. A falta de correlação entre o desempenho no teste de Jebsen-

Taylor e a inibição intracortical medida por potenciais evocados especificamente no músculo abdutor curto do polegar pode ser explicada pela maior variedade de grupos musculares envolvidos nas tarefas do teste de Jebsen-Taylor, nem sempre incluindo o músculo-alvo empregado para a mensuração da inibição intracortical. Por outro lado, durante o movimento de força de preensão, o abdutor curto do polegar (alvo para a inibição intracortical avaliada) age como um músculo sinergista (Jonhanson et al, 2001).

Finalmente, nossos resultados demonstraram que a inibição intracortical do hemisfério afetado foi mais profunda em sujeitos com diminuição da força de preensão no grupo AVC, mas não no grupo controle. Esse resultado pode ser explicado por um efeito teto: as medidas de força variaram menos, e foram mais altas no grupo controle que no grupo AVC

5.3. Correlação das medidas de Estimulação Magnética Transcraniana entre si

5.3.1. Inibição intracortical e inibição inter-hemisférica

Se um mesmo grupo de interneurônios mediasse a inibição intracortical do hemisfério afetado e a inibição inter-hemisférica do hemisfério afetado para o hemisfério não afetado, esperar-se-ia menor inibição desses neurônios no hemisfério afetado (e, portanto, inibição intracortical menos profunda no hemisfério afetado) associada à maior capacidade do hemisfério afetado em inibir o hemisfério não afetado.

Nossos resultados não corroboram essa hipótese em indivíduos após o AVC com bom desempenho motor, na fase crônica. Não houve correlação significativa entre inibição do hemisfério afetado sobre o não afetado avaliado

pela duração do período silente em indivíduos com inibição intracortical no hemisfério afetado. Não encontramos outros estudos que tenham investigado esse tipo de correlação.

Porém, no grupo controle houve uma correlação significativa entre maior inibição inter-hemisférica (maior duração do período silente ipsilateral) e inibição intracortical no hemisfério *estimulado* para a avaliação da inibição inter-hemisférica. Não encontramos outros estudos que tenham analisado esse tipo de correlação. Esperávamos que uma maior inibição inter-hemisférica pudesse estar associada a uma menor inibição intracortical, no mesmo hemisfério. Esses dados sugerem que a relação entre inibição intracortical e inter-hemisférica envolva processos mais complexos do que a atividade de grupos de neurônios GABA_A e GABA_B no córtex motor.

Quando esses resultados são avaliados conjuntamente, podemos postular que, embora os valores de inibição intracortical e inter-hemisférica tenham sido semelhantes em pacientes e controles, a *relação* entre esses fenômenos tenha sido afetada pela lesão encefálica em pacientes com boa recuperação motora.

5.4. Limitações

Uma limitação deste estudo é o número relativamente pequeno de pacientes, como em outras pesquisas que investigam a relação entre estimulação magnética transcraniana e desempenho motor em pacientes com condições heterogêneas como o AVC. O esforço para a inclusão de pacientes foi grande. Foram triados 2298 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas pelo grupo de Doenças Cerebrovasculares e de pacientes que vieram de outras

instituições que entraram em contato com a equipe do projeto, após divulgação na mídia.

Outra limitação foi a falta de avaliação das medidas de excitabilidade cortical no hemisfério não afetado. Como a avaliação do período silente ipsilateral já solicitava repetidas medidas de força, optamos por um experimento mais curto e menos cansativo para os pacientes. Como descrito na literatura, pacientes apresentam menor limiar para fadiga após o AVC (Groot et al, 2003). A fadiga poderia dificultar o relaxamento muscular durante a realização de medidas de estimulação magnética transcraniana, introduzindo viés nos resultados.

5.5. Considerações finais

Nossos resultados indicam que o aumento da atividade de GABA_A no hemisfério afetado correlaciona-se com a uma piora na recuperação da força muscular distal em indivíduos com acidente vascular cerebral. Estudos adicionais, por exemplo, utilizando espectroscopia para avaliação da concentração de GABA no córtex motor ou inibição intracortical por estimulação magnética transcraniana, poderão auxiliar na avaliação de prognóstico motor ou na identificação de indivíduos com maior probabilidade de responder a intervenções de neuromodulação ou a outras intervenções de reabilitação.

6.Conclusão

6. CONCLUSÕES

1. Encontramos uma correlação estatisticamente significativa entre a força de preensão e a inibição intracortical no hemisfério afetado no Grupo AVC, mas não no grupo controle. Após a exclusão dos dados de um sujeito que apresentou inibição intracortical muito menor que os demais, a correlação tornou-se mais fraca e não estatisticamente significativa. Não houve correlações significativas entre a facilitação intracortical ou a inibição inter-hemisférica e a força de preensão. Não encontramos correlações estatisticamente significativas entre o teste de Jebsen-Taylor e qualquer outra medida de excitabilidade nos dois grupos.
2. Confirmamos que a inibição intracortical, a facilitação intracortical e a inibição inter-hemisférica obtidas por estimulação magnética transcraniana do hemisfério afetado em indivíduos com boa recuperação motora pós-AVC são comparáveis às medidas obtidas no hemisfério homólogo em controles.
3. Não encontramos uma correlação significativa entre as medidas de excitabilidade intracortical e os parâmetros avaliados através do período silente ipsilateral nos pacientes, mas encontramos no grupo controle uma correlação significativa entre aumento da inibição intracortical e maior duração do período silente. A facilitação intracortical não teve correlação significativa com o período silente ipsilateral no grupo AVC ou no grupo controle.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Asanuma H, Rosén I. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp Brain Res.* 1972;14:243-56.
2. Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol.* 2011; 589:5603-12.
3. Beebe JA, Lang CE. Absence of a proximal to distal gradient of motor deficits in the upper extremity early after stroke. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(9):2074-85.
4. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017;12(5):444-50.
5. Blennerhassett JM, Carey LM, Matyas TA. Grip force regulation during pinch grip lifts under somatosensory guidance: comparison between people with stroke and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(3):418-29.
6. Blicher JU, Jakobsen J, Andersen G, Nielsen JF. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(5):486-93.
7. Blicher JU, Near J, Næss-Schmidt E, Stagg CJ, Johansen-Berg H, Nielsen JF, et al. GABA levels are decreased after stroke and GABA changes during rehabilitation correlate with motor improvement. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(3):278-86.
8. Boe SG, Rice CL, Doherty TJ. Estimating contraction level using root

mean square amplitude in control subjects and patients with neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(4):711-8.

9. Bonnard M, Galle´a C, De Graaf J, Pailhous J. Corticospinal control of the thumb–index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imagery study in humans. *European Journal of Neuroscience*, Vol 25, pp 872–880, 2007. 2007; 25:872-80.

10. Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci.* 1996;144(1-2):160-70.

11. Boroojerdi B, Kopylev L, Battaglia F, Facchini S, Ziemann U, Muellbacher W, et al. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle Nerve.* 2000;23(10):1594-7.

12. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol.* 1992;9(1):132-6.

13. Bütefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Hömberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(1):4-21.

14. Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995–2006 *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80:749-54.

15. Cakar E, Akyuz G, Durmus O, Bayman L, Yagci I, Karadag-Saygi E, et al. The relationships of motor-evoked potentials to hand dexterity, motor function, and spasticity in chronic stroke patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(4):481-7.

16. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl.* 2000; 9:26-32.
17. Chen R, Tam A, Bütetisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 1998;80(6):2870-81.
18. Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2003;89(3):1256-64.
19. Chouinard PA, Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist.* 2006;12(2):143-52.
20. Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke.* 2003;34(11):2653-8.
21. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):119-22.
22. Claman Ph. Motor Unit Recruitment and the Gradation of Muscle Force. *Physical Therap.* 1993; 73:830-43.
23. Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(4):812-9.
24. Correa TV, Paz TSR, Silva AEL, Vieira GP, Leite MAA, Allodi S, et al.

Avaliação dos membros superiores na doença de Parkinson: implicações para a Reabilitação Física. Rev Bras Neurol.52:12-6.

25. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. J Physiol. 2002;543(Pt 1):317-26.

26. Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard JL, Olivier E. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. J Neurosci. 2006;26(8):2260-8.

27. DeJong RN. The neurologic examination. Philadelphia: Liippincott Williams & Wilkins; 1992. 27,335-339. Motor strength and power.

28. Dos Santos-Fontes RL, Ferreiro de Andrade KN, Sterr A, Conforto AB. Home-based nerve stimulation to enhance effects of motor training in patients in the chronic phase after stroke: a proof-of-principle study. Neurorehabil Neural Repair. 2013;27(6):483-90.

29. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. J Neurosci. 1991;11(3):667-89.

30. Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS, Forssberg H. Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. J Neurophysiol. 2000;83(1):528-36.

31. Ehrsson HH, Fagergren E, Forssberg H. Differential fronto-parietal activation depending on force used in a precision grip task: an fMRI study. J Neurophysiol. 2001;85(6):2613-23.

32. Farias N, Buchalla C. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas. Rev Bras Epidemiol. 2005; 8:187-93.

33. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383:245-54.
34. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992; 453:525-46.
35. Ferreira AS, Guimarães FS, Silva JG. Aspectos metodológicos da eletromiografia de superfície. *Rev Bras Cienc Esporte*. 2010; 31:11-30.
36. Ferreiro KN, Santos RL, Conforto AB. Psychometric properties of the portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(5):377-82.
37. Flanagan JR, Bowman MC, Johansson RS. Control strategies in object manipulation tasks. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):650-9.
38. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
39. Gagliardi RJ. Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Vascular Encefálico? Qual a melhor nomenclatura? *Rev Neurocienc*. 2010; 18:131-2.
40. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*. 1997; 120:1587-602.
41. Guarda SNF. Excitabilidade do córtex motor em indivíduos com infarto cerebelar na fase crônica e em controles saudáveis: USP; 2013.

42. Guye M, Parker GJ, Symms M, Boulby P, Wheeler-Kingshott CA, Salek-Haddadi A, et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage*. 2003;19(4):1349-60.
43. Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J. Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res*. 1994;20(2):149-55.
44. Hasegawa Y, Kasai T, Tsuji T, Yahagi S. Further insight into the task-dependent excitability of motor evoked potentials in first dorsal interosseous muscle in humans. *Exp Brain Res*. 2001;140(4):387-96.
45. Hermsdörfer J, Hagl E, Nowak DA, Marquardt C. Grip force control during object manipulation in cerebral stroke. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(5):915-29.
46. Honaga K, Fujiwara T, Tsuji T, Hase K, Ushiba J, Liu M. State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(2):364-70.
47. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil*. 2009; 6:7.
48. Huynh W, Vucic S, Krishnan AV, Lin CS, Kiernan MC. Exploring the Evolution of Cortical Excitability Following Acute Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(3):244-57.
49. Indovina I, Sanes J. On Somatotopic Representation Centers for Finger Movements in Human Primary Motor Cortex and Supplementary Motor Area. *NeuroImage*. 2001; 13:1027-34.
50. Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An

objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil.* 1969;50(6):311-9.

51. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:147-59.

52. Kaelin-Lang A, Cohen LG. Enhancing the quality of studies using transcranial magnetic and electrical stimulation with a new computer-controlled system. *J Neurosci Methods.* 2000;102(1):81-9.

53. Kalaska JF. From intention to action: motor cortex and the control of reaching movements. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 629:139-78.

54. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum AS, Hudspeth AJ. *Princípios de neurociência: Artmed;* 2014.5,685-703.

55. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(4):720.

56. Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. *Semin Neurol.* 2005;25(4):384-95.

57. Kuhtz-Buschbeck JP, Ehrsson HH, Forssberg H. Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 2001;14(2):382-90.

58. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993; 471:501-19.

59. Kwakel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke.* 2003; 34:2181-6.

60. Lang C, Schieber MH. Human voluntary motor control and dysfunction. In: Selzer ME, editor. *Neural Repair and Rehabilitation.* 2. United Kingdom:

Cambridge University Press; 2014. p. 51-60.

61. Lemon RN. Cortical control of the primate hand. *Experimental Physiology*. 1993; 78:263-301.

62. Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(4):671-6.

63. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*. 2003;126(Pt 4):866-72.

64. Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *Journal of Neurophysiology* 1993; 69:772-85.

65. Malcolm MP, Vaughn HN, Greene DP. Inhibitory and excitatory motor cortex dysfunction persists in the chronic poststroke recovery phase. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(3):251-6.

66. Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A. Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(4):396-403.

67. Marconi B, Filippi GM, Koch G, Giacobbe V, Pecchioli C, Versace V, et al. Long-term effects on cortical excitability and motor recovery induced by repeated muscle vibration in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(1):48-60.

68. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66(2):69-74.

69. McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul*. 2017.

70. Messier J, Kalaska JF. Covariation of primate dorsal premotor cell activity with direction and amplitude during a memorized-delay reaching task. *J Neurophysiol.* 2000;84(1):152-65.
71. Michaelsen S, Rocha A, Knabben R, Rodrigues L, Fernandes C. Translation, adaptation and inter-rater reliability of the administration manual for the Fugl-Meyer assessment. *Rev Bras Fisioter.* 2011; 15:80-8.
72. Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke.* 2007;38(11):2906-11.
73. Muir RB, Lemon RN. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res.* 1983;261(2):312-6.
74. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol.* 2004;55(3):400-9.
75. Murata A, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Raos V, Rizzolatti G. Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J Neurophysiol.* 1997;78(4):2226-30.
76. Murray CJL, al e. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015; 386:2145-91.
77. Nagaya E, Andrade K, Correia C, Conforto A. Impact of Different Definitions of the Ipsilateral Silent Period on Measurements of Interhemispheric Inhibition in Patients with Stroke and Healthy Subjects. *Journal of Neurological Disorders & Stroke.* 2014;2(2334-2307):1031.
78. Nakajima K, Maier MA, Kirkwood PA, Lemon RN. Striking differences in

transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol.* 2000;84(2):698-709.

79. Napier JR. The prehensile movements of the human hand. *J Bone Joint Surg Br.* 1956;38(4):902-13.

80. Oliveira AIC, Silveira KRM. Utilização da CIF em pacientes com sequelas de AVC. *Rev Neurocienc.* 2011;19(4):653-62.

81. Organização Pan- Americana de Saúde. Enfoque passo a passo da OMS para a vigilância de acidentes vascular cerebrais. O Manual STEPS de Acidentes Vascular Cerebrais da OMS: enfoque passo a passo para a vigilância de acidentes vascular cerebrais/ doenças não-transmissíveis e saúde mental. Organização Mundial da Saúde de 2005.

82. Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, Nicoletti F, Costanzo E, Ferri R, et al. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(10):1536-43.

83. Plow EB, Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker K, Varnerin N, Cohen LG, et al. Models to Tailor Brain Stimulation Therapies in Stroke. *Neural Plast.* 2016; 2016:4071620.

84. Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex.* 2011;21(4):756-68.

85. Riberto M, Miyazaki MH, Juca SSH, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiatrica.* 2001; 8:45-52.

86. Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and

the control of distal movements. *Exp Brain Res*. 1988;71(3):491-507.

87. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996;3(2):131-41.

88. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhøj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol*. 1980;43(1):118-36.

89. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-39.

90. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79-92.

91. Salter K, Jutai JW, Teasell R, Foley NC, Bittensky J, Bayley M. Issues for selection of outcome measures in stroke rehabilitation: ICF Participation. *Disability and Rehabilitation*. 2005;27(9):507-28.

92. Sande LAP, Coury HJCG. Aspectos biomecânicos e ergonômicos associados ao movimento de preensão: Uma revisão. *Rev Fisioter Univ São Paulo*. 1998; 5:71-82.

93. Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 1998; 121:785-99.

94. Sharma N, Cohen LG. Recovery of motor function after stroke. *Dev*

Psychobiol. 2012;54(3):254-62.

95. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1896-907.

96. Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex*. 2008;18(8):1909-22.

97. Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, Yamanaga H, Murayama N, Mafune K, et al. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(10):2055-69.

98. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. 2005;36(12):2681-6.

99. Takeuchi N, Tada T, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke. *Stroke*. 2007;38(5):1551-6.

100. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K. Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *J Rehabil Med*. 2010;42(10):962-6.

101. Triggs WJ, Cros D, Macdonell RA, Chiappa KH, Fang J, Day BJ. Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain Res*. 1993;628(1-2):39-48.

102. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*. 2003;126(Pt

11):2476-96.

103. Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*. 2006;129(Pt 3):809-19.

104. Wassermann EM. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.

105. Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M. Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology*. 1991;41(11):1795-9.

106. Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54(4):464-72.

107. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*. 1999;517 (Pt 2):591-7.

108. Wittenberg GF, Bastings EP, Fowlkes AM, Morgan TM, Good DC, Pons TP. Dynamic course of intracortical TMS paired-pulse responses during recovery of motor function after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007;21(6):568-73.

109. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997;120 :141-57.

110. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*. 1996;109(1):127-35.

111. Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W.

Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;109(4):321-30.

8. ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do projeto- "Melhora da função motora da mão em pacientes com acidente vascular cerebral"

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo **APROVOU**, *ad referendum* o Protocolo de Pesquisa nº 1049/04, intitulado: "Melhora da função motora da mão em pacientes com acidente vascular cerebral" apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Adriana Bastos Conforto

CAPPesq, 07 de Dezembro de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B - Aprovação da Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do projeto “Uso terapêutico da estimulação somatossensitiva na reabilitação motora de pacientes com acidente vascular cerebral”

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.03.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 102/06, intitulado: “Uso terapêutico da estimulação somato-sensitiva na reabilitação motora de pacientes com acidente vascular cerebral.” apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra “c”)

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Adriana Bastos Conforto**

Pesquisador(a) Executante: **Sra. Renata Laurenti dos Santos**

CAPPesq, 23 de Março de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo C - Aprovação da Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do uso dos dados dos projetos acima e inclusão dos controles.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 01/07/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0634/09**, intitulado: **"RELAÇÃO ENTRE INIBIÇÃO INTRACORTICAL E INIBIÇÃO INTER-HEMISFÉRICA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA FASE CRÔNICA"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Adriana Bastos Conforto**

Pesquisador (a) Executante: **Karina Nocelo Ferreiro**

CAPPesq, 01 de Julho de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

APÊNDICE

Effects of somatosensory stimulation on motor function after subacute stroke.

Conforto AB¹, Ferreiro KN, Tomasi C, dos Santos RL, Moreira VL, Marie SK, Baltieri SC, Scaff M, Cohen LG.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Previous works showed potentially beneficial effects of a single session of peripheral nerve sensory stimulation (PSS) on motor function of a paretic hand in patients with subacute and chronic stroke.

OBJECTIVE: To investigate the influence of the use of different stimulus intensities over multiple sessions (repetitive PSS [RPSS]) paired with motor training.

METHODS: To address this question, 22 patients were randomized within the second month after a single hemispheric stroke in a parallel design to application of 2-hour RPSS at 1 of 2 stimulus intensities immediately preceding motor training, 3 times a week, for 1 month. Jebsen-Taylor test (JTT, primary endpoint measure), pinch force, Functional Independence Measure (FIM), and corticomotor excitability to transcranial magnetic stimulation were measured before and after the end of the treatment month. JTT, FIM scores, and pinch force were reevaluated 2 to 3 months after the end of the treatment.

RESULTS: Baseline motor function tests were comparable across the 2 RPSS intensity groups. JTT improved significantly in the lower intensity RPSS group but not in the higher intensity RPSS group at month 1. This difference between the 2 groups reduced by months 2 to 3.

CONCLUSIONS: These results indicate that multiple sessions of RPSS could facilitate training effects on motor function after subacute stroke depending on the intensity of stimulation. It is proposed that careful dose-response studies are needed to optimize parameters of RPSS stimulation before designing costly, larger, double-blind, multicenter clinical trials.

Psychometric properties of the portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis.

Ferreiro KN¹, Santos RL, Conforto AB.

Author information

Abstract

OBJECTIVES: to evaluate the psychometric properties of the Portuguese version of the Jebsen-Taylor Test (JTT) in patients with stroke.

METHODS: forty participants who suffered a stroke in the cerebral hemisphere were videotaped while performing the JTT. Scores were defined by the time taken to perform the tasks, and two physical therapists evaluated the performance of the participants. Intra- and inter-rater reliability was defined by intraclass correlation coefficients (ICC) through videotape analysis. Cronbach's alpha and Pearson's correlation coefficient (r) were used to measure the internal consistency of the scale. Confidence intervals (CI) were calculated, and the influence of handedness and educational level on the JTT scores was evaluated.

RESULTS: inter-rater (ICC = 1.0; CI, 1.0-1.0) and intra-rater reliabilities (ICC=0.997; CI, 0.995-0.998) were excellent. Regarding internal consistency, Cronbach's α was 0.924. The item "writing a sentence" was less consistent than the other items (Cronbach's α =0.884). Pearson's r (item score - total score) was lower for the item "small objects" (r=0.657). There was no significant influence of handedness or educational level on the JTT scores.

CONCLUSIONS: videotaping test performances can be a useful tool in multicenter studies if inter-rater reliability is appropriate. The inter- and intra-rater reliabilities of the Portuguese version of the JTT were excellent in patients with stroke. The JTT can be a valuable tool for evaluating dexterity in research protocols aiming at efficacy of rehabilitation interventions.

Home-based nerve stimulation to enhance effects of motor training in patients in the chronic phase after stroke: a proof-of-principle study.

Dos Santos-Fontes RL¹, Ferreira de Andrade KN, Sterr A, Conforto AB.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Somatosensory stimulation in the form of repetitive peripheral nerve stimulation (RPSS) is a promising strategy to improve motor function of the upper limb in chronic stroke. Home-based RPSS may be an alternative to hospital-based RPSS.

OBJECTIVES: To investigate the feasibility and safety of an innovative program of home-based RPSS combined with motor training and to collect preliminary data on the efficacy of this program to enhance hand motor function in patients in the chronic phase after stroke.

METHODS: Twenty patients were randomized to either active or sham RPSS associated with daily motor training performed at home over 4 consecutive weeks. All the patients were able to perform tasks of the Jebsen-Taylor Test (JTT). The primary outcome measures were feasibility, evaluated by self-reported compliance with the intervention, and safety (adverse events). Secondary outcomes comprised improvements in hand function in the JTT after end of treatment and after a 4-month follow-up period.

RESULTS: There were no relevant adverse events. Compliance with RPSS and motor training was significantly greater in the active group than in the sham group. Upper extremity performance improved significantly more in the active group compared with the sham group at the end of treatment. This difference remained significant 4 months later, even when differences in compliance with motor training were considered.

CONCLUSIONS: Home-based active RPSS associated with motor training was feasible, was safe, and led to long-lasting enhancement of paretic arm performance in the chronic phase after stroke for those who can perform the JTT. These results point to the need for an efficacy trial.

KEYWORDS: hemiparesis; motor activity; peripheral nerve stimulation therapy; physical therapy; stroke rehabilitation

Research Article

Impact of Different Definitions of the Ipsilateral Silent Period on Measurements of Interhemispheric Inhibition in Patients with Stroke and Healthy Subjects

Erina Megumi Nagaya¹, Karina Nocelo Ferreiro de Andrade¹, Carlos Eduardo da Rocha Corrêa¹ and Adriana Bastos Conforto^{1,3*}

¹Neurology Clinical Division, Hospital das Clínicas, São Paulo University, Brazil

²Hospital Israelita Albert Einstein, Instituto do Cérebro, São Paulo, Brazil

³Center for Interdisciplinary Research on Applied Neurosciences (NAPNA), University of São Paulo

***Corresponding author**

Adriana Bastos Conforto, Neurology Clinical Division, Hospital das Clínicas, São Paulo University, Av. Dr Enéas C. Aguiar, 255/5080, São Paulo, Brazil. Tel: 05403-010; +55-11-26617955; E-mail: adriana.conforto@gmail.com

Submitted: 22 August 2013

Accepted: 10 November 2013

Published: 26 November 2013

Copyright

© 2014 Conforto et al.

OPEN ACCESS

Abstract

Objectives: Imbalance in interhemispheric inhibition is an important mechanism underlying impaired motor performance after stroke and can be measured by the ipsilateral silent period (ISP) induced by transcranial magnetic stimulation. However, there is great technical heterogeneity in ISP determination. The aim of this study was to compare results obtained from the same set of data when three different methods were used for ISP estimation in healthy volunteers and in hemiparetic patients in the subacute phase after stroke.

Methods: The ISP was recorded in the abductor pollicis brevis muscle ipsilateral to the stimulated hemisphere. Data from ten healthy volunteers and eighteen patients were analyzed. We evaluated the presence or absence of an ISP, according to three different published criteria for ISP definition: any drop in EMG activity below background during at least 10 ms (ISP_{any}), at least a drop of 1 standard deviation of the EMG background for 5 ms (ISP_{1SD}) and at least a drop of 2 standard deviations in EMG activity for 2.5 ms (ISP_{2SD}). We compared ISP latency, offset, duration and amplitude measured with these different methods of analysis.

Results: Depending on the criteria applied to the same set of data, an ISP might or not be deemed to be present, not only in patients but also in healthy volunteers. Significant differences in absolute ISP latencies, offsets, durations and amplitudes were observed in patients and healthy volunteers, in particular when the data were analyzed using methods ISP_{any} and ISP_{1SD}, compared with method ISP_{2SD}.

Conclusion: In healthy volunteers and in patients with stroke, caution is recommended for comparisons made between studies that use different methodologies for ISP determination, because variations in definitions of the ISP can lead to substantial discrepancies in measurements determined from the same set of data.

INTRODUCTION

Stroke is a major cause of disability worldwide [1]. Hemiparesis occurs in 73% to 88% of stroke patients and contributes significantly to disability and social exclusion [2]. Understanding mechanisms underlying motor recovery is key to develop novel, effective neurorehabilitative strategies for this condition.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique that provides information about function of the motor cortex in healthy subjects and in patients with stroke. In

TMS, electrical currents are induced in the brain by a changing magnetic field. TMS of the motor cortex can not only have excitatory effects, such as motor evoked potentials by activation of motor cortical neurons, but also inhibitory effects such as the ipsilateral silent period (ISP).

The ISP corresponds to the period of suppression of electromyography (EMG) activity during voluntary muscle contraction [3,4] that occurs when TMS is delivered to the ipsilateral motor cortex (M1) and is presumably mediated by excitation of M1 neurons that stimulate inhibitory interneurons in the contralateral M1 [5-8]. The absence of the ISP in patients

Cite this article: Nagaya EM, de Andrade KNF, da Rocha Corrêa CE, Conforto AB (2014) Impact of Different Definitions of the Ipsilateral Silent Period on Measurements of Interhemispheric Inhibition in Patients with Stroke and Healthy Subjects. *J Neurol Disord Stroke* 2(1): 1031.

Decreased short-interval intracortical inhibition correlates with better pinch strength in patients with stroke and good motor recovery.

Ferreiro de Andrade KN¹, Conforto AB².

Author information

Abstract

BACKGROUND: Deeper short-interval intracortical inhibition (SICI), a marker of GABA_A activity, correlates with better motor performance in patients with moderate to severe hand impairments in the chronic phase after stroke.

OBJECTIVES: We evaluated the correlation between SICI in the affected hemisphere and pinch force of the paretic hand in well-recovered patients. We also investigated the correlation between SICI and pinch force in controls.

METHODS: Twenty-two subjects were included in the study. SICI was measured with a paired-pulse paradigm. The correlation between lateral pinch strength and SICI was assessed with Spearman's rho.

RESULTS: There was a significant correlation ($\rho = 0.69$, $p = 0.014$) between SICI and pinch strength in patients, but not in controls. SICI was significantly deeper in patients with greater hand weakness.

CONCLUSIONS: These preliminary findings suggest that decreased GABA_A activity in M1_{AH} correlates with better hand motor performance in well-recovered subjects with stroke in the chronic phase.

Copyright © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEYWORDS: Chronic stroke; Intracortical inhibition; Rehabilitation; Transcranial magnetic stimulation