Sarah Monteiro dos Anjos

**Barreiras para inclusão de indivíduos com doença cerebrovascular
em um ensaio clínico de reabilitação e
estimulação magnética transcraniana repetitiva**

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

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Adriana Bastos Conforto

São Paulo

2015

A Mariana e João, pela esperança

AGRADECIMENTOS

Sou afortunada por ter tantas pessoas para agradecer... a lista é grande.

Em primeiro lugar, à Deus pelas oportunidades de aprendizado espiritual que me transformam.

Aos meus pais Gegê e Graça por me darem a mão para que eu não me perdesse neste mundo maluco. Obrigada por me proporcionarem uma educação tão rica: uma casa cheia de livros e uma música sempre tocando.

Às minhas amadas irmãs: Angélica, Cristina e Cláudia por formarmos esta confraria construída ao longo da vida. Querida Angel, como é bom saber que você me defende e apoia incondicionalmente. Poucos têm este privilégio. Cris, mesmo de longe sinto seu carinho e preocupação comigo e isso faz um bem danado. Cacau, a dona do abraço mais gostoso que conheço, você é meu maior exemplo de paciência e tolerância!

Ricardo, irmão que a vida nos deu, você sabe o quanto é querido. Obrigada por cuidar tão bem dos meus tesouros.

À Mariana, minha florzinha, você colore a minha vida e me preenche de alegria e amor. A dinda não resiste a estes olhinhos.

À Chica que alegra e ilumina tanto os meus dias!

Ao meu oráculo, Elza, meu muito obrigada por me ajudar a “virar gente”. O caminho é longo, mas um dia eu chego lá.

Meus queridos amigos, o que seria de mim sem vocês? Como é bom ter vocês na minha vida! Mesmo não podendo listar cada um, todos tiveram a sua contribuição para que este trabalho se concretizasse. Em especial, agradeço:

À Fêca, por sempre me mostrar que a vida pode e deve ser levada com mais leveza... e que tudo dá certo no final. Obrigada por trazer o Joãozinho para minha vida e pela honra vê-lo crescer de perto!

À Kamila, amiga, afilhada, mãe e filha. Obrigada por sempre colocar os meus pés no chão e tantas vezes rir e chorar comigo.

Shilly Willy, quero ser como você quando eu crescer. Muito, muito obrigada pela a sua disponibilidade, generosidade e por sempre me receber com um abraço. Para mim, ainda é uma incógnita como o seu coração cabe no peito.

À Mirella, minha versão ariana, tão parecida comigo... obrigada por sempre estar por perto, pela torcida de sempre, por comemorar e se angustiar comigo, mesmo em outro continente.

À Rê, minha irmã de alma, obrigada por fazer parte da minha vida, me compreender tão bem, ler os meus pensamentos e me acompanhar nas minhas crises de riso (elas são bem mais divertidas com a sua gargalhada).

Querido chiqueiro, Isa e Nat: já fizemos tanto, convivemos tanto e é sempre tão bom ter vocês por perto. Obrigada por me ajudarem, lutarem e acreditarem no nosso trabalho. Temos algo muito rico, para poucos.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório, em especial Juliana, Inara e Eduardo: o trabalho com vocês é bem mais divertido. Mesmo nos

momentos de desespero, achamos um jeitinho de achar graça. Obrigada pelo apoio e amizade de sempre.

Aos pacientes por me ensinarem tanto, sempre; por compartilharem e, sobretudo, acreditarem sem desistir!

À Thais Figueira, secretária da Pós-graduação do programa de Neurologia do HCFMUSP, muito obrigada pela imensa ajuda e paciência durante todo o processo!

Aos funcionários da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP, agradeço pelo auxílio ao longo de todos esses anos.

Deixei por último a pessoa que tem a maior participação neste trabalho: Dra Adriana Conforto. Não sei nem como começar! Muito obrigada pelo voto de confiança e o elo de respeito que surgiu tão naturalmente entre nós. À você agradeço por me ensinar tanto e proporcionar oportunidades únicas; por ser sempre tão honesta e íntegra. Não há o que pague ter pessoas assim por perto. Obrigada por vibrar por cada conquista e se desesperar comigo nos momentos incertos. De coração, você merece o melhor que a vida pode oferecer.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação segue as normas em vigor no momento desta publicação, segundo as seguintes referências:

- *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

<http://www.icmje.org/>.

- 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. Freddi, Maria Fazanelli 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 o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Neuromodulação	3
1.2.	Pesquisas em reabilitação em países desenvolvidos e em desenvolvimento	6
2	OBJETIVOS	9
3	REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1.	Reabilitação motora no Acidente Vascular Cerebral (AVC)	12
3.1.1.	Terapia por Contensão Induzida (TCI)	12
3.1.1.1.	Treino repetitivo orientado à tarefa	13
3.1.1.2.	Pacote de métodos comportamentais (pacote de transferência)	13
3.1.1.3.	Aparato de restrição	14
3.1.2.	Terapia robótica	21
3.2.	Neuromodulação	24
3.2.1.	Estimulação magnética transcraniana repetitiva	25

3.3. Desafios no recrutamento de pacientes para ensaios clínicos sobre reabilitação	37
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	39
4.1. Critérios de seleção	40
4.1.1. Critérios de inclusão	40
4.1.2. Critérios de exclusão	41
4.2. Características dos pacientes	43
4.3. Ética	45
4.4. Estatística	45
5 RESULTADOS	47
6 DISCUSSÃO	53
7 CONCLUSÃO	68
8 ANEXOS	70
9 REFERÊNCIAS	48

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS

ACI	Artéria carótida interna
ADM	Amplitude de movimento
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVD	Atividades de vida diária
DM	Diabetes mellitus
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMT-p	Estimulação magnética transcraniana com pulso único
EMT-pp	Estimulação magnética transcraniana com pares de pulsos
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
ENM	Estimulação neuromuscular
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente continua
EXCITE	Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation
EXPLICIT	<i>Explaining Plasticity after stroke</i>

FLAIR	<i>Free Liquid Attenuated Inversion Recovery</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HA	Hemisfério afetado
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HNA	Hemisfério não afetado
M1	Córtex motor primário
PEM	Potencial evocado motor
RMf	Ressonância magnética funcional
SNC	Sistema nervoso central
TCI	Terapia por contensão induzida
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Posicionamento da bobina durante a estimulação magnética transcraniana	4
Figura 2 -	Estabelecimento do não uso aprendido.....	14
Figura 3 -	Atuação da terapia por contensão induzida no não uso aprendido	15
Figura 4 -	Hipótese sobre a ação da terapia de contensão Induzida no desequilíbrio interhemisférico	18
Figura 5 -	Exemplo de dispositivos robóticos utilizados na reabilitação do membro superior parético.....	22
Figura 6 -	Exemplo de dispositivos robóticos utilizados na reabilitação do membro superior parético	22
Figura 7 -	Ação macroscópica e microscópica da estimulação magnética transcraniana.....	26
Figura 8 -	Sequência do preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão	44
Figura 9 -	Fluxograma da triagem de sujeitos	48
Figura 10 -	Frequência do preenchimento das contraindicações para a aplicação da EMT.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Critérios de exclusão do estudo EXCITE (<i>Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation</i>)	20
Tabela 2 -	Contraindicações para a aplicação da estimulação magnética transcraniana.....	28
Tabela 3 -	Estudos com estimulação magnética transcraniana em indivíduos com acidente vascular cerebral	29
Tabela 4 -	Frequência de preenchimento dos critérios de exclusão do estudo brasileiro sobre treino de marcha após AVC	38
Tabela 5 -	Características da amostra triada no HCFMUSP – 2008 a 2011	49
Tabela 6 -	Frequência do não preenchimento dos critérios de inclusão na amostra de sujeitos que participaram da triagem no HCFMUSP – 2008 a 2011	50
Tabela 7 -	Frequência de preenchimento dos critérios de exclusão dos indivíduos que participaram da triagem no HCFMUSP – 2008 a 2011	51

RESUMO

Anjos SM. Barreiras para inclusão de indivíduos com doença cerebrovascular em um ensaio clínico de reabilitação e Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: A recuperação motora é o principal foco dos estudos sobre reabilitação de indivíduos com acidente vascular cerebral (AVC), já que a hemiparesia ocorre em 75% dos casos. No intuito de diminuir o impacto da paresia do membro superior na funcionalidade, diversas modalidades de tratamento têm sido estudadas. O interesse pelo uso de técnicas de neuroestimulação não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), cresceu de forma acelerada nas últimas décadas. Apesar de cerca de dois terços dos AVCs ocorrerem em países de baixa ou média renda e em desenvolvimento, a maior parte dos estudos sobre o emprego da EMTr na reabilitação após AVC tem sido realizada em países desenvolvidos. Dificuldades de recrutamento são comuns em ensaios clínicos ou estudos de comprovação de conceitos ligados a reabilitação em geral, ou ao uso da EMTr em pacientes com AVC em particular, mesmo em países desenvolvidos. Este trabalho teve como objetivo descrever as barreiras para a inclusão de participantes em um protocolo de reabilitação do membro superior utilizando EMTr em pacientes com AVC, realizado em nosso meio. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Este estudo foi realizado como parte de um ensaio clínico aleatorizado, controlado e duplo-cego conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foi realizada

uma avaliação prospectiva da frequência dos motivos de não inclusão de pacientes para um protocolo de tratamento com EMTr de baixa frequência do hemisfério não afetado, em pacientes com paresia da mão após AVC.

RESULTADOS: A mediana da idade dos indivíduos triados foi de 63 anos (intervalo, 14-102 anos). Houve leve predomínio do sexo masculino (57%), e 78% dos indivíduos foram considerados brancos. Dos 673 indivíduos triados, foram coletadas informações completas de 571 pacientes. Destes, apenas 32 (5,6%) foram incluídos. O critério de não inclusão mais frequente foi lesão afetando mais que 50% do território da artéria carótida interna (53,4%). As principais razões para exclusão foram AVC recorrente (45,4%), condições clínicas não controladas (17,2%) e presença de contraindicações para a EMT (11,7%).

CONCLUSÕES: Considerando que 85% dos AVCs ocorrem nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos onde a taxa de recorrência é alta, protocolos de reabilitação com critérios de exclusão menos restritivos são necessários para torná-los mais adequados para a população estudada.

DESCRITORES: acidente vascular cerebral, ensaio clínico, definição da elegibilidade, seleção de pacientes, reabilitação, estimulação magnética transcraniana.

SUMMARY

Anjos SM. Barriers for inclusion of patients with stroke in a proof-of-principle study of rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation (dissertation). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

INTRODUCTION: Considering that hemiparesis occurs in 75% of patients with stroke, motor recovery is the main goal of rehabilitation research protocols. Different modalities of treatment have been developed to minimize the burden of upper limb paresis. The number of studies concerning the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) as a potential tool for stroke rehabilitation has grown in the last decades. In spite of the fact that two-thirds of the strokes worldwide occur in low- or middle-income countries, most of TMS stroke rehabilitation studies have been performed in high-income countries. Recruitment barriers are a common issue in clinical trials or proof-of-principle studies related to rehabilitation in patients with stroke, even in developed countries. The main goal of this study was to describe the barriers to participant inclusion in an upper limb rehabilitation protocol with TMS in patients with stroke in Brazil.

METHODS: This study was developed as part of a randomized clinical trial conducted at Hospital das Clínicas of the University of São Paulo, Brazil. We analyzed the frequency of reasons for participant non-inclusion in a proof-of-principle rehabilitation trial that applied low-frequency TMS to the non-affected hemisphere of patients that presented hand paresis after stroke.

RESULTS: The median age of patients screened for the protocol was 63 years (interval, 14-102 years). Seventy-eight percent of them were White and 57% were

male. From the 673 screened patients, complete data were collected from 571 participants but only 32 (5.6%) of them were included. The inclusion criterion that was fulfilled less frequently was a lesion affecting more than 50% of the internal carotid artery territory (53.4%). The three most frequent exclusion criteria were multiple strokes (45.4%), uncontrolled clinical conditions (17.2%) and contraindications to TMS (11.7%).

CONCLUSION: Considering that 85% of strokes occur in low- and middle-income countries, where the incidence of recurrent stroke is high, rehabilitation protocols with less stringent exclusion criteria are suggested, in order to make them applicable to more patients.

DESCRIPTORS: stroke, clinical trial, eligibility determination, patient selection, rehabilitation, transcranial magnetic stimulation.

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte (Donan, 2008; Mendis, 2010) e uma das maiores causas de incapacidade no mundo (Feigin, 2009). É a segunda causa de morte no Brasil país com maior índice de mortes decorrentes de AVC na América do Sul (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c08.def>; Johnston, 2009). Cerca de dois terços dos AVCs ocorrem em países de baixa renda ou em desenvolvimento. A incidência aumentou 100% nestas regiões nos últimos 40 anos (Mendis, 2010). Em um estudo realizado em Fortaleza, a frequência de incapacidade em indivíduos com AVC (32,6%) foi maior que frequências observadas em estudos realizados em países desenvolvidos (Carvalho et al, 2011).

A recuperação motora é o principal foco dos estudos sobre reabilitação de indivíduos com AVC (Carter, 2010; Laghorne, 2011). A hemiparesia, diminuição da força muscular em um dimídio corporal, ocorre em 75% dos casos (Kwakkel 2003; Rand, 2012; Laghorne, 2009). Entre 30 e 66% dos indivíduos hemiparéticos permanecem sem função no membro superior (Kwakkel, 2003) e 65% não utilizam o membro superior parético em suas atividades cotidianas seis meses após o evento (Dobkin 2005). No processo de reabilitação do indivíduo com hemiparesia, a melhora da função do membro superior parético é particularmente desafiadora (Loureiro, 2011).

No intuito de diminuir o impacto da paresia do membro superior na funcionalidade do indivíduo com AVC, diversas modalidades de tratamento têm sido estudadas (Langhorne, 2011; Takeuchi, 2012). Dentre estas, as técnicas de maior eficácia na reabilitação do membro superior parético são a terapia por

contensão induzia (TCI), abordagem com base comportamental que visa aumentar o uso do membro superior parético nas atividades cotidianas (Laghorne, 2009; Morris, 2006) e a terapia robótica, que visa ampliar a função do membro superior por meio de repetições intensivas de movimentos (Lo et al, 2009; Lo et al, 2010).

Além das terapias motoras e sensoriais, estratégias relacionadas à neuromodulação vêm ganhando espaço como possíveis ferramentas adjuvantes à reabilitação usual.

1.1. Neuromodulação

Experimentos conduzidos no século XIX descreveram o fenômeno de indução eletromagnética, no qual a variação do campo magnético induz um campo elétrico (Dayan, 2013). Ainda nesta época, estudos foram realizados visando observar os efeitos de campos magnéticos no sistema nervoso central (SNC) e periférico (Vidal-Dourado, 2014; Conforto, 2003).

Nas últimas décadas, técnicas de neuroestimulação não invasivas foram amplamente estudadas. Um tipo de estimulação cerebral não invasiva, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), foi aplicada no córtex motor de seres humanos na década de 80 (Barker, 1985) e atualmente é um instrumento importante de investigação e modulação da excitabilidade cortical (Dayan, 2013; Vidal-Dourado, 2014; Conforto, 2003).

Na EMT, uma bobina posicionada no couro cabeludo (Figura 1) é ligada a um capacitor por um circuito elétrico. Um pulso de corrente passa pela bobina

e é interrompido em seguida, induzindo um campo magnético perpendicular à bobina. Ao alcançar a sua intensidade máxima, por volta dos 100 microsegundos, o campo decai abruptamente. A variação do campo magnético induz um campo elétrico, e a corrente elétrica gerada é capaz de despolarizar neurônios corticais, com as bobinas mais usualmente empregadas (Vidal-Dourado, 2014; Conforto, 2003; Lefaucher et al, 2014).

Figura 1. Posicionamento da bobina durante a estimulação magnética transcraniana (EMT)

Fonte: Vidal-Dourado M, Conforto AB, Caboclo LOSF, Scaff M, Guilhoto LMFF, Yacubian MT. Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *Neuroscientist*. 2014; 20(2):112-21.

Os mecanismos biofísicos da EMT ainda não são totalmente conhecidos, mas a hipótese mais aceita é a de que os axônios são os melhores condutores de corrente no córtex porque apresentam canais iônicos de maior densidade. Sendo assim, eles são preferencialmente afetados pelo pulso produzido pela EMT, que pode estimular tanto neurônios excitatórios quanto inibitórios (Dayan, 2013).

Há diferentes técnicas de aplicação da EMT, com pulso único (EMTp), com pares de pulsos (EMTpp) e repetitiva (EMTr) (Dayan, 2013; Conforto, 2003; Rossi, 2009). A EMTp e a EMTpp são utilizadas para avaliação da excitabilidade cortical. A EMTr é utilizada para neuromodulação, modificando a excitabilidade cortical via inibição ou facilitação de processos corticais por um período após a estimulação (Castel-Lacanal et al, 2009).

Na EMTr, os estímulos são aplicados a intervalos regulares. Os efeitos sobre a atividade neuronal podem ser facilitatórios ou inibitórios, de acordo com a frequência de pulsos e o estado de excitabilidade basal do córtex. Frequências maiores que 1Hz, de alta frequência, são usualmente facilitatórias. A estimulação inibitória, ou de baixa frequência, ocorre em geral com frequência menor ou igual a 1Hz (Vidal-Dourado, 2014; Castel-Lacanal et al, 2009, Conforto, 2003).

A EMTr pode ser utilizada para diminuir o desequilíbrio entre a atividade dos dois hemisférios cerebrais. De acordo com a teoria de inibição interhemisférica, após um AVC localizado em um hemisfério cerebral, o hemisfério não afetado pode passar a inibir excessivamente o hemisfério afetado. Esta inibição excessiva pode ser prejudicial à recuperação motora da mão parética (Castel-Lacanal, 2009; Nowak, 2010; Takeuchi, 2005; Volz et al, 2015; Webster, 2006; Murase, 2004; Werhahn, 2003). A inibição do hemisfério não afetado por EMTr de baixa frequência, ou a excitação do hemisfério afetado por EMTr de alta frequência, poderiam contribuir para a restauração do equilíbrio interhemisférico e assim, facilitar o desempenho motor.

Nos últimos anos, diversos estudos foram publicados sobre os efeitos da EMTr de baixa frequência do hemisfério não afetado, ou da EMT de alta

frequência do hemisfério afetado, na melhora da função da mão parética em indivíduos com AVC (Castel-Lacanal, 2009; Avenanti, 2012; Demirtas-Tatlíede, 2015; Faralli, 2013). A EMTr poderá tornar-se uma ferramenta interessante para facilitar processos adaptativos de plasticidade neural (Avenanti, 2012).

No entanto, os mecanismos envolvidos na recuperação motora após a EMTr, ainda não estão claros e a eficácia deste método ainda necessita de comprovação (Pollock et al, 2014; Takeuchi, 2012; Dayan, 2013).

1.2. Pesquisas em reabilitação em países desenvolvidos e em desenvolvimento

A maior parte dos estudos de reabilitação após AVC tem sido realizada em países desenvolvidos (Langhorne, 2011; Rhoda, 2014). Há diferenças cruciais quanto às práticas de reabilitação dos países desenvolvidos se comparadas às de países em desenvolvimento. No primeiro grupo, o processo de reabilitação é via de regra iniciado enquanto o paciente ainda está hospitalizado, entre o 3º e o 48º dia pós a lesão. Em geral, é oferecido um atendimento multidisciplinar (Minelli, 2009). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, é comum que a maior parte da reabilitação seja realizada ambulatorialmente, após o paciente retornar ao seu domicílio (Minelli, 2009). Outro aspecto para discussão é que usualmente a reabilitação de pacientes com AVC em países desenvolvidos segue diretrizes recomendadas, enquanto que em países em desenvolvimento a reabilitação ocorre de acordo com os recursos disponíveis para a população. Frequentemente estes recursos são escassos

(Rhoda, 2014; Mohd et al, 2014). Além disto, países de baixa e média renda tendem a apresentar maior ênfase nos serviços de atendimento à fase aguda, em comparação à fase crônica (Mohd et al, 2014).

Nos últimos anos, tem crescido o interesse pelo potencial terapêutico da neuromodulação em nosso país, principalmente considerando-se a grande sobrecarga associada à incapacidade por AVC no Brasil (Carod-Artal et al, 2014). Contudo, em nosso meio o número de ensaios clínicos aleatorizados voltados para reabilitação do membro superior, com ou sem o uso de neuromodulação, ainda é limitado. Além disso, as barreiras para inclusão de pacientes ainda não foram detalhadas.

Para que estudos possam ser adequadamente planejados e conduzidos, é importante avaliar a elegibilidade de pacientes com AVC no Brasil para protocolos de reabilitação desenhados em conformidade com estudos realizados em países desenvolvidos.

Caso o perfil de pacientes em nosso país tenha diferenças substanciais em relação ao perfil de indivíduos incluídos em estudos de países desenvolvidos, espera-se que as barreiras para inclusão de pacientes sejam diferentes no Brasil e em outros países nos quais protocolos de neuromodulação voltados para a reabilitação de pacientes com AVC tenham sido conduzidos. Caso essa hipótese seja confirmada, poderão ser necessárias modificações em estratégias de planejamento e execução de ensaios clínicos de neuromodulação, para facilitar a exequibilidade e a validade externa de ensaios clínicos em nosso país.

2. OBJETIVO

Descrever as barreiras para a inclusão de participantes em um protocolo de reabilitação do membro superior associada à EMTr de baixa frequência do hemisfério não afetado em pacientes em uma fase precoce pós-AVC, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de acordo com critérios estabelecidos internacionalmente.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Reabilitação motora no AVC

Dentre os aspectos que podem ser afetados após o AVC (cognitivo, sensorial, comportamental, emocional e motor), a limitação motora é o alvo da maioria dos estudos sobre reabilitação de pacientes com AVC (Carter, 2010; Lagnhorne, 2011). As pesquisas sobre o tema cresceram exponencialmente nos últimos anos (Mohd et al, 2014; Blanton et al, 2006).

Com o desenvolvimento de novas técnicas, diversos ensaios clínicos foram realizados nas últimas décadas (Langhorne, 2011; Conforto, 2011). Abordaremos especificamente intervenções de reabilitação do membro superior baseadas em evidências científicas (Langhorne, 2009), a terapia robótica e a terapia por contensão induzida. Além disso, revisaremos estudos que utilizaram a estimulação magnética transcraniana para melhorar a função do membro superior em pacientes com AVC. Especificamente, definiremos os principais aspectos de cada intervenção, e apresentaremos os critérios utilizados nos estudos sobre estas três intervenções, e os países onde as pesquisas foram realizadas.

3.1.1. Terapia por Contensão Induzida (TCI)

Uma terapia considerada eficaz para a reabilitação do membro superior após o AVC é a terapia por contensão ou contenção induzida (TCI), baseada em intervenções comportamentais específicas, no treino repetitivo orientado à tarefa e no aumento da utilização do membro parético por meio da restrição do uso do membro superior não afetado para a realização de atividades do dia-a-dia (Morris, 2006).

Não há consenso quanto à nomenclatura utilizada no Brasil. Na literatura nacional, é possível encontrar diferentes nomes para a técnica, tais como terapia por contensão induzida, terapia por restrição e indução do movimento ou terapia de restrição. Embora a TCI tenha ganhado notoriedade em função da restrição do membro superior não afetado, o aparato de restrição não é o componente mais importante da técnica, funcionando apenas como um lembrete (Wolf, 2007). Sendo assim, a escolha de uma nomenclatura que ajude na compreensão da TCI se faz necessária. Para tanto, a palavra contensão pode ser utilizada para transmitir a real conotação desta abordagem. De acordo com o dicionário Aurélio (<http://www.dicionariodoaurelio.com>) da língua portuguesa, a palavra contensão pode ser entendida como a realização de um grande esforço para adquirir um conhecimento ou grande aplicação intelectual (Menezes, 2012). Os principais componentes da TCI são: treino orientado à tarefa, aplicação de métodos comportamentais e restrição do membro superior não afetado.

3.1.1.1. Treino repetitivo orientado à tarefa

É um treino intensivo, aplicado ao longo de 10 dias úteis, por 3 a 6 horas diárias consecutivas. Neste momento, o paciente é acompanhado pela terapeuta responsável e os exercícios são realizados em ambiente terapêutico (Morris, 2006).

3.1.1.2. Pacote de métodos comportamentais (pacote de transferência)

Trata-se de uma estratégia comportamental para aumentar a adesão do paciente ao tratamento. É composto por formulários que visam observar quanto tempo e para quais atividades o paciente utilizou o aparato de restrição e quais

atividades o paciente deve realizar fora do ambiente terapêutico, utilizando o membro superior parético (Morris, 2006).

3.1.1.3. Aparato de restrição

É uma luva que o paciente utiliza no membro superior não afetado em 90% das horas nas quais está acordado (Morris, 2006).

A estrutura da técnica foi criada após a observação da instalação do não uso aprendido após a lesão cerebral, fenômeno que ocorre em função de tentativas frustradas em movimentar o membro superior parético. Em função do fracasso no uso do membro superior afetado, o indivíduo passa a não utilizá-lo para a realização das suas atividades cotidianas (Taub, 2003) (Figura 2).

Figura 2 - Estabelecimento do não uso aprendido

Fonte: traduzido de Taub E, Uswatte G, Morris DM. Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following Constraint-Induced movement therapy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003; 14(1 suppl):S77-91, ix.

No intuito de reverter este processo, a TCI foi construída baseada na teoria da reorganização uso-dependente, na qual a zona de representação

cortical de um segmento corporal é proporcional à frequência de uso do mesmo (Taub, 2003a, 2003b). Desta forma, o treino intensivo leva ao aumento da área de representação cortical do membro superior parético (Figura 3) (Morris, 2006).

Figura 3 – Atuação da Terapia por Contensão induzida no não uso aprendido

Fonte: traduzido de Taub E, Uswatte G, Morris DM. Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following Constraint-Induced movement therapy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003; 14(1 suppl):S77-91, ix.

Sendo assim, este comportamento compensatório pode mascarar a real habilidade motora do membro parético. Mudanças neurais associadas à repetição deste comportamento favorecem a aquisição de novas habilidades do membro superior não afetado, o que reforça o uso do braço não parético e influencia negativamente a melhora do membro superior afetado (Xerri, 2014).

Em indivíduos com AVC, foi notado aumento da excitabilidade corticomotora no hemisfério afetado, através de EMTp, após este tipo de tratamento (Tarkka, 2008).

A TCI visa tanto aumentar a atividade de circuitos neurais ligados à motricidade no hemisfério afetado pelo estímulo do uso do membro parético, quanto diminuir os efeitos negativos do desequilíbrio entre os hemisférios (Xerri, 2014). É esperado que a restrição do membro não afetado pelo AVC diminua a hiperatividade de áreas envolvidas no processamento motor no hemisfério não afetado e aumente a atividade de áreas não lesadas no hemisfério afetado. O aumento da atividade do hemisfério afetado poderia então aumentar sua capacidade de inibir o hemisfério não afetado (Figura 4). Desta forma, o desequilíbrio inter-hemisférico seria corrigido. Esta hipótese foi estudada em pesquisas que utilizaram ressonância magnética funcional (RMf), que mostraram mudanças corticais após a aplicação da TCI em amostras pequenas (Zhao, 2012; Lin et al, 2010; Wu 2010). Estes estudos mostraram um aumento da área de ativação cortical (área pré-motora, parte superior do lobo occipital, M1 e área adjacentes) do hemisfério afetado após a aplicação da técnica. O volume da área da ativação foi medido durante a execução de movimentos distais.

Os bons resultados relacionados à aplicação da técnica foram apontados em estudos que incluíram indivíduos em fase crônica (*Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation* - EXCITE) (Wolf, 2006) e subaguda (*Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation* - VECTORS) (Dromerick et al, 2009) ambos realizados nos Estados Unidos da América (EUA). No entanto, embora o tratamento em indivíduos na fase crônica apresente bons resultados, os resultados não foram tão promissores quando a TCI foi aplicada na fase precoce pós-AVC (Carter, 2010; Dromerick et al, 2009). Um novo estudo multicêntrico desenvolvido na Holanda - *Explaining Plasticity after stroke*

(EXPLICIT) - avaliará a eficácia da TCI em pacientes na fase aguda após AVC, juntamente com outras abordagens (11, 53). Os resultados deste estudo ainda não foram publicados.

Para a aplicação da TCI, é necessário que o paciente apresente movimentação ativa mínima para que seja considerável elegível (Taub et al, 2013), além de boa compreensão e memória. Outro fator determinante para a indicação da técnica é a verificação de uso assimétrico dos membros superiores, ou seja, o paciente deve demonstrar condições sensório-motoras para realizar o movimento, mas não o faz. A determinação do uso assimétrico é realizada pela escala *Motor Activity Log* (MAL) que determina o quanto e com qual qualidade o indivíduo utiliza o membro superior parético em 30 atividades cotidianas (55). Para que o uso seja considerado assimétrico, o paciente deve apresentar uma pontuação máxima de 2,5 na escala que vai de 0 a 5, sendo 0 não utiliza o membro superior parético para a atividade e 5, utiliza o membro parético tão frequentemente quanto antes da lesão.

Considerando o exposto, é possível observar que a indicação desta terapia obedece critérios específicos o que pode dificultar a inclusão de pacientes tanto no protocolo realizado clinicamente quanto em pesquisa.

Figura 4 - Hipótese sobre a ação da Terapia de Contensão Induzida no desequilíbrio interhemisférico

Fonte: traduzido de Xerri C, Zennou-Azougui Y, Sadlaoud K, Sauvajon D. Interplay between intra- and interhemispheric remodeling of neural networks as substrate of functional recovery after stroke: adaptive versus maladaptive reorganization. *Neuroscience*. 2014; 283:178-201.

TCI: terapia por contensão induzida; AVC: acidente vascular cerebral.

Dentre os estudos de maior relevância sobre a TCI, o EXCITE listou os motivos de exclusão de pacientes da pesquisa de forma detalhada (Tabela 1).

Permaneça em aberto se motivos semelhantes seriam encontrados, se um estudo que utilizasse a mesma metodologia fosse realizado em nosso meio. Por exemplo, no estudo EXCITE, 327 (9%) indivíduos foram excluídos devido a AVCs recorrentes (Winstein et al, 2003). Sabemos que AVCs recorrentes são mais comuns em países em desenvolvimento que em países desenvolvidos.

Certos aspectos do protocolo de tratamento da TCI podem dificultar a aplicabilidade da técnica por profissionais da reabilitação. A intensidade do treino motor, por exemplo, dificulta a implantação da técnica em centros de reabilitação, já que há necessidade de disponibilizar um profissional por muitas horas em dias consecutivos. Em um estudo no Reino Unido, a maioria dos profissionais questionados (62,6%) não utilizava a TCI e entre os que a utilizavam, 37,4% aplicavam uma versão modificada da técnica, sem utilizar todos os seus pilares (Pedlow, 2014). Para os profissionais que não utilizavam a TCI, as principais dificuldades relatadas pelos terapeutas eram recursos escassos (equipe, materiais, trabalho na comunidade, acesso ao dispositivo de restrição, espaço e tempo) (63%) e falta de treinamento para a aplicação da TCI (61%) (Pedlow, 2014).

Tabela 1 - Critérios de exclusão do estudo EXCITE (*Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation*)

Critérios de Exclusão	N (%)
Pontuação MAL > 2,5	533 (15,7)
Sem critério motor mínimo	408 (12)
> 9 meses de lesão	844 (24,9)
Afasia	71 (2,1)
AVCs recorrentes	327 (9,6)
Sem interesse	235 (6,9)
Problemas com transporte	218 (6,4)
AVCH	30 (0,9)
Alterações cognitivas e comportamentais	89 (2,6)
Problemas clínicos	194 (5,7)
Espasticidade grave	48 (1,4)
Outros problemas	398 (11,7)
Total	3395 (100)

Traduzido e adaptado de Winstein et al (2003). MAL: Motor Activity Log; outros problemas: indivíduo não compareceu à avaliação, não retornou as ligações, AVC não confirmado, questões familiares.

AVC: acidente vascular cerebral; AVCH: acidente vascular hemorrágico.

Embora haja dificuldade na implementação da técnica, há a possibilidade de utilizar os seus elementos separadamente em tratamentos convencionais. Utilizar o treino intensivo e repetitivo pode auxiliar na recuperação motora (Sterr, 2006). Desta forma, é possível utilizar os pilares da técnica separadamente e de maneira menos sistematizada, mas o conhecimento sobre a real colaboração de cada um deste no resultado final do protocolo de tratamento ainda é escassa (Sterr, 2006).

As principais barreiras relatadas para a utilização da TCI na prática, são a disponibilidade do terapeuta para realizar o treino motor intensivo por várias horas em dias consecutivos e a dificuldade na aplicação do protocolo completo (Williams, 2009; Page, 2002).

3.1.2. Terapia robótica

Outra abordagem que mostrou resultados benéficos, do ponto de vista clínico, é a terapia robótica (Langhorne, 2011). Há grande variabilidade de dispositivos robóticos, mas a maioria dos recursos disponíveis é composta por um computador pessoal que permite a interação do usuário com o *software* utilizado. Estes *softwares* podem funcionar como um auxílio visual para os movimentos realizados pelo paciente. Por exemplo: o paciente deve apertar uma manopla, que faz a interface entre o usuário e o computador, e a força que ele realiza no aparelho deve ser suficiente para fazer com que um ponto na tela do computador atinja um alvo (Figura 5 e 6).

Figuras 5 e 6 - Exemplos de dispositivos robóticos utilizados na reabilitação do membro superior parético

Fonte: Amirabdollahian F, Loureiro R, Gradwell E, Collin C, Harwin W, Johnson G. Multivariate analysis of the Fugl-Meyer outcome measures assessing the effectiveness of GENTLE/S robot-mediated stroke therapy. J Neuroeng Rehabil. 2007; 19(4):1-16.

Fonte: Daly JJ, Hogan N, Perepezko EM, Krebs HI, Rogers JM, Goyal KS, et al. Response to upper-limb robotics and functional neuromuscular stimulation following stroke. J Rehabil Res Dev. 2005; 42(6):723-36.

Com relação ao nível de auxílio, alguns dispositivos promovem apenas movimentação passiva, sem participação do usuário. Outros promovem auxílio parcial para o movimento e alguns podem fornecer auxílio para movimentos isolados de articulações específicas (Mehrholz, 2012). A utilização do dispositivo pode ser graduada de acordo com a resistência que ele promove, diminuindo o auxílio fornecido ou aumentando a amplitude de movimento (ADM) exigida por ele. Há também opções de equipamentos para treino bimanual (Mehrholz, 2012). Uma revisão sistemática levantou a quantidade de estudos realizados com dispositivos robóticos que exigiam diferentes níveis de auxílio. De acordo com este dado, a maior parte dos equipamentos estudados favorecem movimentação ativo-assistida ou seja, realizada com auxílio parcial do dispositivo (Basteris, 2014).

Da mesma forma que a TCI, a terapia robótica tem como o alvo o aumento do uso do membro superior. Com o treino repetitivo intensivo unimanual, o

equilíbrio interhemisférico pode ser favorecido pela diminuição da excitabilidade do hemisfério não afetado (Pellegrino et al, 2012; Sergi et al, 2011). Este fenômeno foi observado em estudos que utilizaram a ressonância magnética funcional que identificaram mudanças em relação conectividade funcional após o tratamento com dispositivo robótico por período prolongado (Varkuti et al, 2013). Nessas pesquisas, os participantes do protocolo de reabilitação robótica para o membro superior parético demonstraram alteração no processo de inibição inter-hemisférica, com menor ativação do hemisfério não afetado durante movimentação ativa do membro parético após o tratamento (Pellegrino et al, 2012; Sergi et al, 2011). Outro resultado encontrado foi a ativação de outras regiões corticais, no hemisfério afetado, tais como parte do cerebelo, do sistema visuoespacial e área motora suplementar (Varkuti et al, 2013).

Os maiores diferenciais da terapia robótica são a quantidade de repetições em uma sessão e a interatividade no treino (Langhorne, 2011). Em um estudo multicêntrico, os participantes realizaram uma média de 1024 repetições por hora (Lo, et al, 2010b). Além disto, outro aspecto importante desta abordagem é a motivação para o exercício e a possibilidade de realizá-lo de forma independente (Lo, et al, 2010b).

Quando comparada a outras intervenções, a terapia robótica mostrou-se mais eficaz na melhora da execução de atividades de vida diária (AVD) e na função do membro superior (Lo, et al, 2010b; Merholz, 2012). Em um estudo multicêntrico realizado nos EUA, a melhora motora foi significativamente maior no grupo que realizou a terapia robótica quando comparado ao grupo que realizou tratamento convencional e tratamento intensivo (Lo, et al, 2010b). Neste

estudo, os pacientes que estavam no grupo de terapia convencional receberam orientações sobre organização e manejo de medicações e terapias de reabilitação, se houvesse necessidade. O grupo que recebeu o tratamento intensivo, participou de um protocolo estruturado que utilizou estratégias convencionais de reabilitação, como alongamento, atividades para estabilização do ombro, exercícios com enfoque em membro superior e tarefas para treino de alcance.

Os estudos envolvendo a terapia robótica foram desenvolvidos em países desenvolvidos, tais como EUA e Suíça (Basteris, 2014), mas a utilização de dispositivos robóticos na prática clínica ainda é escassa (Turchetti, 2014). A dificuldade de utilização deste recurso está relacionada ao acesso restrito a estes equipamentos por parte dos usuários, já que poucos centros disponibilizam a terapia robótica em função de seu alto custo (Turchetti, 2014). Os estudos que aplicaram a terapia robótica em pacientes com AVC, não relataram quais foram as maiores barreiras para inclusão de participantes.

3.2. Neuromodulação

As intervenções de neuromodulação publicadas basearam-se em princípios semelhantes aos da TCI e da terapia robótica: a inibição interhemisférica e a reorganização cortical. Em geral, as intervenções de neuromodulação aplicam estímulos excitatórios no hemisfério afetado pelo AVC e inibitórios no hemisfério não afetado (Dayan, 2013).

A estimulação cortical não invasiva pode ser uma ferramenta vantajosa quando comparada a técnicas como a TCI e a terapia robótica, já que o custo para a sua aplicação é relativamente baixo. Embora a aplicação da EMTr exija o uso de equipamentos específicos, o seu custo ainda é inferior ao de um dispositivo robótico, por exemplo.

Dentre a modalidade de estimulação cortical não invasiva, este trabalho abordou somente a EMT.

3.2.1. Estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)

Os axônios dos neurônios são os alvos principais da EMT já que apresentam o limiar mais baixo para ativação pela corrente induzida. (Ridding, 2007; Rossini et al, 2015)

O efeito da estimulação no córtex motor, inibitório ou excitatório, e a amplitude da resposta ao estímulo é influenciada pelo nível de atividade cortical no momento da aplicação e pela orientação da bobina no couro cabeludo. (Ridding, 2007). A posição da bobina pode modificar o efeito da corrente já que é mais fácil estimular os neurônios do córtex com correntes paralelas aos axônios (Ridding, 2007). Considerando que os neurônios corticais se apresentam perpendicular ou paralelamente à superfície, as respostas variam de acordo com a direção da corrente emitida pela EMT. (Ridding, 2007). Por exemplo, ao aplicar a EMTr sobre o córtex motor primário (M1) com estímulo de baixa frequência, o pulso tende a estimular indiretamente o trato corticoespinal por meio de da despolarização horizontal das fibras axonais. (Butler, 2007) (Figura 7).

Figura 7: Ação macroscópica e microscópica da estimulação magnética transcraniana.

Fonte: traduzido de Butler AJ, Wolf SL. Putting the Brain on the Map: Use of Transcranial Magnetic Stimulation to Assess and Induce Cortical Plasticity of Upper-Extremity Movement. Phys Ther. 2007; 87(6):719-36.

Diversos grupos avaliaram os efeitos da EMTr em indivíduos com AVC, em diferentes fases após a lesão (Tabela 2). No entanto, ainda não há recomendações para o uso clínico da EMT, baseado em evidências em casos de AVC, nem em nosso país nem nos Estados Unidos (Pollock et al, 2014). A maioria dos estudos mostrou melhora da função motora do membro superior de pacientes com AVC em fase crônica e sub-aguda, após a aplicação da EMTr de baixa no hemisfério não afetado (HNA) e alta frequência no hemisfério afetado (HA). Os efeitos benéficos da EMTr nessa população como uma terapia

adjuvante às terapias motoras se mantiveram após 2 semanas (Fregni et al, 2006) a 1 ano (Khedr et al, 2010).

Um problema encontrado em estudos que aplicaram a EMTr em pacientes com AVC foi o número reduzido de indivíduos incluídos. OS critérios para inclusão de participantes são baseados em um estudo de análise de segurança para aplicação da EMTr (Rossi, 2009). Os autores apontam alguns aspectos que podem influenciar o efeito da EMTr, assim como apresentar risco à segurança do participante (Tabela 2).

Embora a aplicação da EMTr exija critérios restritos de segurança e de grande parte dos estudos apresentar um número reduzido de participantes elegíveis, as barreiras para a inclusão de pacientes não foram detalhadas em pesquisas realizadas em países desenvolvidos. No Brasil, um estudo avaliou a segurança, a viabilidade e a eficácia da EMTr de baixa frequência ativa, comparada à EMT placebo, no hemisfério não afetado de pacientes na fase subaguda, após AVC isquêmico (Conforto et al, 2012). Os motivos de não-inclusão de pacientes foram registrados e explorados nesta dissertação.

Tabela 2 – Contraindicações para a aplicação da estimulação magnética transcraniana.

Contraindicação	Risco
Uso de dispositivos metálicos na região do crânio e pescoço (ex.: aparelhos auditivos, stent)	Aquecimento tecidual. Em temperaturas maiores que 43°C, o dano pode ser irreversível.
Uso de implante coclear, marcapasso ou bomba de infusão medicamentosa	Indução de voltagem que pode causar desmagnetização do aparelho e/ou causar dano permanente ao chip.
Histórico de crises epiléticas	Desencadeamento de crises epiléticas pela estimulação
Uso de medicações que alteram a excitabilidade cortical basal (ex.: antidepressivos, neurolépticos) e abuso de álcool e/ou drogas	Indução de crises epiléticas.
Gravidez	Possível risco ao feto.
Hipertensão intracraniana	Risco de crises epiléticas.

Tabela 3 - Estudos com Estimulação Magnética Transcraniana em indivíduos com acidente vascular cerebral.

HNA: Hemisfério não afetado; HA: hemisfério afetado; EMTr estimulação magnética transcraniana repetitiva.

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Mansur et al, 2005	EUA/Brasil	10 (AVC) e 6 (saudáveis)	Até 1 ano.	Leve	3 sessões de EMTr de 1Hz no HNA no córtex motor primário (grupo ativo e placebo) e no córtex pré motor (ativo).	Melhora da função motora no grupo ativo (córtex motor primário do HNA). Sem alterações no grupo controle. Não houve efeitos significativos com EMTr no córtex pré motor.
Fregni et al, 2006	EUA/ Brasil	15	Mínimo de 1 ano	Leve a moderado	2 grupos: 1) EMTr ativa (HA); 2) EMTr ativa (HNA); 3) EMTr placebo (HA) e 4) EMTr placebo (HNA). Realizadas 5 sessões de EMTr de 1 Hz.	Os participantes que receberam a EMTr ativa mostraram melhora em relação aos que receberam EMTr placebo.
Pomeroy et al, 2007	Inglaterra	27	7-85 dias	Leve a moderado	4 grupos: 1) EMTr ativa (1Hz no HA) e contração muscular voluntária ativa; 2) EMTr ativa (1Hz no HA) e contração muscular voluntária placebo; 3) EMTr placebo e contração muscular voluntária ativa e 4) EMTr placebo e contração muscular voluntária placebo	Efeitos positivos no uso da EMTr de baixa frequência no HA para a contração muscular voluntária ativa.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Liepert, 2007	Alemanha	12	Até 14 dias	Leve	2 grupos: 1) EMTr ativa; 2) EMTr placebo	Melhora da função motora do MS parético após a EMTr ativa.
Grefkes et al, 2010	Alemanha	11	1-3 meses	Leve a moderado	2 grupos: 1) EMTr de 1Hz em M1 do HNA; 2) EMTr no vértex (grupo controle).	Melhora sutil, mas significatva da função motora da mão parética.
Chang et al, 2010	Coréia	28	Até 1 mês	Leve a grave	2 grupos: 1) EMTr de 10Hz em M1 do HA; 2) EMTr controle.	Melhora significatva da função motora da mão parética no grupo EMTr ativo.
Conforto et al, 2012	Brasil	30	5-45 dias	Leve a grave	2 grupos: 1) EMTr de 1Hz em M1 do HNA e fisioterapia; 2) EMTr no vértex (grupo controle) e fisioterapia.	Melhora significatva da função motora e força de pinça da mão parética no grupo EMTr ativo.
Seniów, 2012	Polônia	40	Até 3 meses	Moderado	2 grupos: 1) EMTr de 1Hz em M1 do HNA e fisioterapia; 2) EMTr placebo e fisioterapia.	Sem diferença entre os grupos.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Takeuchi, 2005	Japão	20	Mínimo de 6 meses	Leve	2 grupos: 1) EMTr de 1Hz em M1 do HNA e treino motor; 2) EMTr placebo e treino motor.	Melhora da função motora no grupo ativo (córtex motor primário do HNA).
Máally, 2008	Hungria	64	Mínimo de 5 anos	Sem descrição	4 grupos receberam 1Hz: 1) movimento no MS parético pode ser evocado pela estimulação de ambos os hemisférios; 2) sem indução de movimento em ambos os hemisférios; 3) estimulação do do HA pode induzir movimento no MS parético; 4) estimulação do HNA pode induzir movimento no MS parético	Melhora da performance motora e diminuição da espasticidade do MS parético após aplicação da EMTr.
Kakuda et al, 2010 (a)	Japão	5	Mínimo de 1 ano	Leve	EMTr de baixa frequência no HNA e terapia ocupacional intensiva	Melhora na função motora do MS parético.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Kakuda et al, 2010 (b)	Japão	15	Média de 57 meses	Leve a moderado	EMTr 1Hz HNA e terapia ocupacional intensiva	Melhora da função motora do MS parético após a EMTr.
Avenanti, 2012	Itália	30	Mínimo de 6 meses	Leve	4 grupos: 1) EMTr ativa e fisioterapia depois; 2) fisioterapia e EMTr ativa depois; 3) EMTr placebo e fisioterapia depois; 4) fisioterapia e EMTr placebo.	Melhora com a EMTr ativa aplicada antes da fisioterapia.
Kakuda et al, 2012	Japão	204	Mínimo de 1 ano	Leve a moderado	EMTr de baixa frequência no HNA e terapia ocupacional intensiva	Melhora da função motora na comparação pré e pós intervenção.
Etoh et al, 2013	Japão	18	Mínimo de 5 meses	Leve a moderado	2 grupos: 1) EMTr ativa de baixa frequência 1Hz e depois, EMTr placebo; 2) EMTr placebo e depois, EMTr ativa.	Melhora da função motora do MS parético após a EMTr ativa. Sem mudança na espasticidade.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Higgins, 2013	Canadá	11	Mínimo de 3 meses	Leve a grave	2 grupos: 1) EMTr ativa e treino motor; 2) EMTr placebo e treino motor.	Sem diferença entre os grupos.
Dafodakis et al, 2008	Alemanha	12	Mínimo de 1 mês	Leve	2 grupos: 1) EMTr de baixa frequência no M1 do HNA; 2) EMTr placebo	Melhora da função motora do MS parético após a EMTr ativa.
Theilig, 2011	Alemanha	24	2 semanas - 58 meses	Grave	2 grupos: 1) EMTr ativa (1Hz no HNA) e treino motor; 2) EMTr placebo e treino motor.	Sem diferença entre os grupos.
Malcolm 2007	EUA	19	Mínimo de 1 ano	ADM ativa mínim de 20o de extensão de punho e 10o de extensão de dedos	2 grupos: 1) EMTr ativa 1Hz no M1 do HNA e ENM; 2) EMTr placebo e ENM.	Diminuição do limiar motor no grupo ativo, mas sem melhora clínica.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Nowak 2008	Alemanha	15	4 semanas a 4 meses	Leve	2 grupos: 1) EMTr ativa de 1Hz (HNA); 2) EMTr placebo. Todos realizaram RMf.	EMTr promoveu modulação da excitabilidade cortical na região estimulada, sugerindo melhora nos desfechos.
Takeuchi et al, 2008	Japão	20	Mínimo de 6 meses	Leve	2 grupos: 1) EMTr ativa (1Hz no HNA) e treino motor; 2) EMTr placebo e treino motor.	EMTr no HNA pode favorecer o aprendizado motor, reforçando o resultado do treino motor na mão parética. A EMTr de 1Hz no HNA reduz a excitabilidade cortical desta região.
Khedr et al, 2009	Egito	36	7 - 20 dias	Sem descrição. Pacientes plégicos foram excluídos.	3 grupos: 1) EMTr de 1Hz; 2) EMT de 3Hz e 3) placebo. Estimulação por 5 dias.	Os grupos que receberam EMTr tiveram melhores resultados se comparado ao grupo placebo. Os indivíduos do grupo de EMTr de 1 Hz obteve melhores resultados se comparado à EMTr de 3Hz.
Emara et al, 2010	Egito	60	Mínimo de 1 mês	Leve a moderado	3 grupos: 1) EMTr placebo (grupo controle); 2) EMTr de 5Hz no HA; 3) EMTr de 1 Hz no HNA. Estimulação e fisioterapia por 10 dias.	A EMTr de 1Hz no HNA e a de 5Hz no HA melhoram significativamente a função motora, o que não foi observado no grupo controle.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Khedr et al, 2010	Egito	48	5 - 15 dias	Leve a moderado	3 grupos: 1) 3 HZ ; 2) 10Hz; 3) EMTr placebo no HA. Todos os grupos receberam 5 sessões (dias consecutivos)	A EMTr pode melhorar e manter a função motora por até 1 ano após a lesão, utilizada como um recurso adjuvante às terapias motoras.
Kim et al, 2014	Coreia	40	Até 4 semanas	Sem descrição	2 grupos: 1) EMTr de baixa frequência (1Hz) no hemisfério não afetado; 2) EMTr de alta frequência (20Hz) no hemisfério afetado. Ambos os grupos receberam 10 sessões (dias úteis consecutivos) de EMTr e de terapia ocupacional após.	EMTr de baixa e de alta frequência podem promover melhora motora. Sem diferença significativa entre as estimulações.
Rose et al, 2014	EUA	19	Mínimo de 6 meses	Moderado a grave	2 grupos: 1) EMTr de baixa frequência (1Hz) ativa no hemisfério não afetado; 2) EMTr de baixa frequência (1Hz) placebo no hemisfério não afetado. 4 sessões semanais. Ambos os grupos realizaram treino funcional com terapeuta ocupacional ou fisioterapeuta.	Aumento da inibição intracortical do hemisfério não afetado com a EMTr de baixa frequência.

(continua)

Autor	País onde foi realizado	N	Tempo de lesão	Severity of motor paresis	Protocolo	Resultado
Vaziri et al, 2014	Irã	12	Mínimo de 2 meses	Moderado a grave	2 grupos: 1) EMTr de 1Hz por 20 minutos e reabilitação; 2) programa convencional de reabilitação e 10 minutos de estimulação com corrente Farádica na musculatura extensora de punho e dedos.	a EMTr de baixa frequência juntamente com a reabilitação de membro superior pode aumentar a força de preensão, mais do que se a reabilitação somente.

3.3. Desafios no recrutamento de pacientes para ensaios clínicos sobre reabilitação após AVC

O recrutamento de participantes é considerado o aspecto mais difícil dos ensaios clínicos enfocando a reabilitação motora (Blanton et al, 2006; Gul R, 2010). Nos Estados Unidos, 60% a 80% dos estudos não são concluídos dentro do prazo, devido à dificuldade na seleção de participantes. Cerca de 30% dos estudos são interrompidos, pois não conseguem recrutar participantes (Nitkin, 2003). Embora o recrutamento seja um ponto importante, poucos estudos descrevem com detalhes o processo de recrutamento e as principais barreiras para inclusão de indivíduos (Blanton et al, 2006).

Uma das estratégias para amenizar a dificuldade na seleção de pacientes é minimizar as barreiras culturais e contextuais (Gul R, 2010). Envolver pessoas inseridas no meio onde será realizado o estudo pode ser uma das formas de identificar a abordagem correta e o plano que estão de acordo com a necessidade dos participantes em potencial (Gul R, 2010).

Um estudo nacional que abordou a reabilitação da marcha com um protocolo de fortalecimento de membros inferiores de pacientes com AVC, relatou os principais desafios encontrados no recrutamento de participantes (Scianni, 2012). Neste estudo, 77% dos indivíduos triados foram excluídos. Destes, 57% foram excluídos por não preencher um critério motor e 12%, por apresentarem AVC recorrente com comprometimento da marcha (critério de exclusão) (Scianni, 2012) , como descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência de preenchimento dos critérios de exclusão do estudo brasileiro sobre treino de marcha após AVC

Critério de exclusão	N (%)
Velocidade da marcha menor que 0.4 m/s	45 (39)
Velocidade da marcha maior que 0.8 m/s	32 (28)
Mais que 1 AVC com comprometimento da marcha	14 (12)
Ausência de Hemiparesia/hemiplegia	13 (11)
Força muscular >3 (0-5 Teste de força manual) em 7 ou mais dos 12 grupos musculares dos MMII	5 (4)
Mais de 6 meses após AVC	2 (2)
Instabilidade cardiorespiratória	2 (2)
Limitação cognitiva/linguagem	1 (1)
Impossibilidade de comparecer às sessões	1 (1)
Total	115 (100)

FONTE: traduzido de Scianni A, Teixeira-Salmela LF, Ada L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. Rev Bras Fisioter, 2012; 16(1):40-45.

AVC: acidente vascular cerebral; MMII: membros inferiores.

As dificuldades na seleção de participantes, a necessidade de descrição dos principais motivos de exclusão de participantes em ensaios clínicos desenvolvidos para a reabilitação do membro superior parético de pacientes com AVC, e a escassez dos mesmos em nosso meio motivaram o presente estudo.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo foi realizado como parte de um ensaio clínico aleatorizado, controlado e duplo-cego conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foi realizada uma avaliação prospectiva da frequência dos motivos de não inclusão de pacientes para um protocolo de tratamento com EMTr de baixa frequência em pacientes com paresia da mão após AVC.

O projeto foi realizado no Laboratório de Neuroestimulação da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O objetivo do protocolo era comparar os efeitos da EMTr de baixa frequência (1Hz) ativa com placebo, em pacientes com 5 a 45 dias após o AVC (Conforto et al, 2012), por 10 dias (5 dias por semana, por duas semanas). Após cada sessão de EMTr, os pacientes de ambos os grupos receberam 1 hora de fisioterapia motora. O processo de seleção de pacientes foi realizado entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2011, no Pronto-Socorro e na Enfermaria de Neurologia da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

4.1. Critérios de seleção

Os pacientes foram selecionados após entrevista e revisão de prontuário médico para análise das condições clínicas.

4.1.1. Critérios de inclusão

1. 18 a 80 anos de idade;
2. 5 a 45 dias após o AVC;
3. Paresia leve a grave da mão, 4-0 para flexão ou extensão dos dedos na *Medical Research Council Scale* (82);

4. AVC isquêmico comprometendo até 50% do território da artéria carótida interna, de acordo com a avaliação visual realizada por neurologista. A definição do limite de 50% do território da ACI foi devido a um resultado inferior da EMTr de alta frequência do hemisfério afetado, em indivíduos com lesões extensas no território da artéria cerebral média (Ameli). Acredita-se que, nestes casos, a ausência de neurônios intactos impeça efeitos benéficos da neuromodulação. Consideramos que o mesmo poderia aplicar-se à excitação do hemisfério afetado consequente à inibição do hemisfério não afetado, neste protocolo.

4.1.2. Critérios de exclusão

A definição dos critérios de exclusão do ensaio clínico com EMTr foi baseada em critérios utilizados por estudos prévios que analisaram os efeitos da EMTr em pacientes com AVC, na base lógica do nosso estudo (a teoria da inibição inter-hemisférica (Kim et al, 2014; Takeuchi, 2012; Grefkes, 2010), e em recomendações de segurança do uso da técnica (Rossi, 2009).

1. AVC sintomático prévio, caracterizado por antecedente de sintomas de instalação súbita e lesão cerebrovascular confirmada por neuroimagem (tomografia ou ressonância magnética);

2. Contraindicações para a EMTr (Rossi, 2009): Uso de marca-passo ou stent na região da cabeça e do pescoço, abuso de álcool ou drogas, antecedentes de crises epiléticas, uso de antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, aparelhos eletrônicos ou objetos intracranianos, hipertensão intracraniana.

3. Outras doenças neurológicas ou alterações clínicas não controladas, como insuficiência renal ou cardíaca grave;
4. Dor em ombro, que poderia dificultar a reabilitação do membro superior;
5. Deformidade articular no membro superior parético;
6. Incapacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido;
7. Não concordância em participar;
8. Impossibilidade em cumprir o cronograma previsto no protocolo;
9. Alterações comportamentais ou psiquiátricas;
10. Impossibilidade de contatar o paciente

Os critérios de inclusão e exclusão foram analisados sequencialmente, de acordo com a ordem numérica acima. Desta forma, se um paciente apresentasse mais de um critério, somente o primeiro seria considerado.

Pacientes internados não foram incluídos, uma vez que na enfermaria de Neurologia, o critério de permanência é a necessidade de investigação e prevenção secundária da doença cerebrovascular e não, a reabilitação. Em nossa instituição, a reabilitação é predominantemente ambulatorial. Para o protocolo em questão, cada paciente teria que permanecer cerca de 3 horas por dia no laboratório para a aplicação do protocolo durante dez dias úteis consecutivos. Ao longo da internação, os pacientes passam por visitas médicas, procedimentos realizados pelos profissionais da enfermagem e exames, muitas vezes sem agendamento, o que dificulta o planejamento da rotina do participante. Sendo assim, a possibilidade do paciente não conseguir comparecer à sessão era considerável.

A Figura 7 apresenta a sequência da triagem dos pacientes de acordo com a ordem estabelecida para o preenchimento dos critérios.

4.2. Características dos pacientes

Para a triagem no Pronto Socorro e na Enfermaria, os profissionais envolvidos utilizaram um formulário específico. No Hospital das Clínicas, pacientes com AVC são admitidos no Pronto-Socorro de Neurologia e, de acordo com a disponibilidade de leitos, são transferidos para a Enfermaria de Neurologia. De acordo com dados publicados, 13,5% dos pacientes atendidos no Pronto-Socorro são internados na Enfermaria. (Conforto et al, 2008).

Dados como nome, idade, gênero e raça, data do AVC e observações (informações sobre a etiologia da lesão, critérios de exclusão, exames realizados) foram coletados. Nos casos nos quais houve dúvidas em relação aos dados descritos no formulário, foi realizada checagem em prontuário eletrônico e em papel.

Os pacientes inicialmente selecionados na entrevista no PS e na Enfermaria foram contactados para verificação dos critérios de inclusão e exclusão. Para esta entrevista, uma planilha de EXCEL® contendo todos os critérios de inclusão e exclusão foi preenchida. Após esta verificação, caso o

Figura 8 – Sequência do preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão

paciente preenchesse todos os critérios de inclusão e não apresentasse nenhum critério de exclusão, uma avaliação presencial era agendada no Laboratório de Neuroestimulação para checagem final dos critérios de elegibilidade.

Na avaliação presencial, os critérios eram revistos e avaliados por exames clínicos e de imagem de crânio, tais como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – sequências pesadas em T2, *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) ou difusão - para verificar a extensão, local da lesão e confirmar se houve evento isquêmico único.

O processo de triagem foi realizado por estagiários/pesquisadores do Laboratório de Neuroestimulação do HCFMUSP.

4.3. Ética

O projeto sobre a EMTr que deu origem a este estudo aplicou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) nos pacientes incluídos.

A utilização das informações do banco de dados do referido estudo foi autorizada pela CAPPesq (Anexo 1). Todos os dados foram mantidos em sigilo e não foram mencionados nomes ou outras características que pudessem permitir a identificação dos indivíduos envolvidos neste estudo. Por este motivo, o TCLE não foi aplicado a todos os pacientes triados.

4.4. Estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados coletados. Os mesmos serão apresentados como média e desvio-padrão da média (para variáveis contínuas com distribuição normal), mediana e intervalo (para variáveis contínuas com distribuição não normal) e frequências (para variáveis

categóricas) com o software Excel. A distribuição da idade da amostra triada foi analisada utilizando o software SPSS versão 13.0, por meio do teste estatístico Shapiro-Wilk.

5. RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram avaliados 673 sujeitos e destes, somente 32 foram incluídos (Figura 8).

Figura 9 – Fluxograma da triagem de sujeitos

A distribuição da idade na amostra triada não foi normal. A mediana e o intervalo da idade dos indivíduos que participaram da triagem foram 63 (14-102) anos.

Um dos procedimentos utilizados atualmente para o tratamento do AVC é a aplicação de trombolíticos nas primeiras horas após o evento (vanacker 2015). Nenhum dos indivíduos incluídos haviam sido submetidos a este procedimento.

As frequências de gênero e raça estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Características da amostra triada no HCFMUSP – 2008 a 2011

Característica	N	%
Sexo		
<i>Feminino</i>	246	43
<i>Masculino</i>	325	57
Raça		
<i>Asiático</i>	13	2
<i>Branco</i>	445	78
<i>Pardo/ Negro</i>	113	20

A frequência de não preenchimento dos critérios de inclusão está apresentada na Tabela 6.

A frequência de preenchimento dos critérios de exclusão do estudo está apresentada na Tabela 6. Especificamente, as frequências dos critérios de exclusão para EMTr, nos 32 pacientes que os apresentaram, estão apresentadas na Figura 10.

Tabela 6 - Frequência do não preenchimento dos critérios de inclusão na amostra de sujeitos que participaram da triagem no HCFMUSP – 2008 a 2011

Critério de inclusão não	
preenchido	N (%)
Menos de 50% do território da ACI	142 (53,4)
Paresia da mão (moderada a grave)	61 (22,9)
18 - 80 anos de idade	59 (22,2)
<18 anos	2 (3,4)
>80 anos	57 (96,6)
5-45 dias após o AVCI	4 (1,5)
TOTAL	266 (100)

ACI = artéria carótida interna, AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico

Tabela 7 – Frequência de preenchimento dos critérios de exclusão dos indivíduos que participaram da triagem no HCFMUSP – 2008-2011

Critérios de inclusão preenchidos, mas com presença de algum critério de exclusão	N (%)
Mais de um AVC	124 (45,4)
Condições clínicas não controladas	47 (17,2)
Contraindicações para a EMT	32 (11,7)
Contato telefônico não foi possível	19 (7,0)
Falta de disponibilidade para comparecer as sessões	18 (6,6)
Incapacidade de fornecer o Consentimento Livre e Esclarecido devido à alteração grave de linguagem e/ou cognição.	14 (5,1)
Não concordou em participar	9 (3,3)
Outras doenças neurológicas ou crônicas	7 (2,6)
Alterações psiquiátricas e/ou comportamentais	3 (1,1)
Total	273(100)

AVC = acidente vascular cerebral, EMT = estimulação magnética transcraniana.

Figura 10 - Frequência do preenchimento das contraindicações para a aplicação da EMT

6. DISCUSSÃO

5.1. Contextualização dos resultados

Os resultados deste estudo de EMTr do hemisfério não afetado de indivíduos na fase subaguda indicaram uma baixíssima taxa de inclusão. Não encontramos detalhamento de critérios de exclusão em qualquer outro estudo de EMTr em AVC publicado na literatura, para que pudéssemos comparar nossos resultados com os de outros autores. Em ensaios clínicos, de modo geral, a descrição detalhada dos principais critérios de exclusão ainda é escassa (Rothwell, 2005).

O ensaio clínico é um dos métodos mais confiáveis para a análise de efeitos de uma intervenção ou tratamento (Rothwell, 2005). A dificuldade para inclusão de pacientes neste tipo de estudo é relatada por pesquisadores em todo o mundo (Blanton et al, 2006; Hotter 2013). Mesmo em estudos multicêntricos, apenas uma pequena parcela da amostra triada é incluída (Rothwell, 2005).

Para que os resultados de um ensaio sejam relevantes, eles devem ter impacto clínico e serem aplicáveis a um determinado grupo de indivíduos com características específicas. Ou seja, eles devem ter validade externa (Howard 2006; Hotter 2013). O fator mais importante para determinar a validade externa dos resultados obtidos em um estudo são os critérios de elegibilidade estabelecidos (Howard 2006; Rothwel,2005; Hadidi 2012).

Os efeitos obtidos em determinados estudos podem ser aplicados para populações com diferentes características, mas podem variar de acordo com alguns fatores, tais como a população estudada, o método de aplicação da intervenção e o local de tratamento (Rothwell, 2005). Critérios de seleção muito rígidos podem comprometer a capacidade de generalização de resultados de um

ensaio clínico e a maior dificuldade em adequá-los é torná-los excessivamente específicos para uma determinada população. (Rothwell 2005)

Sendo assim, estudos realizados em países desenvolvidos podem ser reproduzidos em regiões em desenvolvimento ou de baixa renda, mas é imprescindível considerar peculiaridades regionais. Ao analisarmos os critérios de inclusão e exclusão do estudo que utilizou a EMTr em pacientes com AVC na fase subaguda após AVC, é possível analisar criticamente critérios de elegibilidade e sugerir mudanças de alguns deles, como descrito a seguir.

5.2. Critérios de Inclusão

5.2.1. Local e tipo de lesão cerebrovascular

Entre 80 e 90% dos indivíduos com AVC apresentam hemiparesia (Bogousslavsky, 2012). O território carotídeo é o mais frequentemente comprometido em pacientes com AVCI (Bogousslavsky, 2012) e lesões neste território são associadas a paresia do membro superior em 72-93% dos casos (Mohr et al, 1993). A alta frequência de acometimento deste território arterial, assim como o desejo de manter uma amostra homogênea considerando a hipótese de inibição inter-hemisférica, contribuíram para a escolha deste tipo de lesão.

Porém, indivíduos com lesões de tronco encefálico, irrigado pelo sistema vertebrobasilar, podem apresentar comprometimento motor secundário a lesões do trato corticospinal. Caso não haja ataxia ou distúrbios de movimento associados nestes indivíduos, sugerimos que eles sejam incluídos em protocolos de neuromodulação, uma vez que o mecanismo de paresia nestes casos é semelhante ao de indivíduos com lesões exclusivamente subcorticais no território da ACI. Além

disso, é possível que a EMTr possa ser mais eficiente para indivíduos com lesões subcorticais, embora os mecanismos subjacentes a seus efeitos não estejam totalmente esclarecidos (Nowak, 2008).

Pacientes com AVC hemorrágico (AVCH) foram excluídos. A evolução da recuperação global da capacidade funcional em pacientes com AVCH é mais lenta e menor que em pacientes após AVCI na fase subaguda. Contudo, foi observado que, quando submetidos à reabilitação, pacientes com AVCH podem apresentar melhora equivalente ou superior àqueles com AVCI (Paolucci et al, 2003; Kelly et al, 2003). Em protocolos de EMTr em fase precoce pós-AVC, pode ser difícil equilibrar a inclusão de pacientes com AVCI e AVCH com potenciais semelhantes de recuperação ao longo das primeiras semanas pós-evento cerebrovascular, no grupo ativo e no grupo placebo. Esta dificuldade aumentaria a probabilidade de viés nos resultados, principalmente em estudos de comprovação de conceitos com amostras relativamente pequenas. Porém, sugerimos considerar elegíveis pacientes com AVCI ou AVCH para estudos de neuromodulação na fase crônica (mais de 6 meses – 1 ano após o evento).

A definição do limite de 50% do território da ACI foi devido a relatos de estudos com EMTr que descrevem um resultado inferior inferior da EMTr de alta frequência do hemisfério afetado, em indivíduos com lesões extensas no território da artéria cerebral média (Ameli et al, 2009), como explicado anteriormente.

Contudo, não há um consenso quanto aos limites para extensão como um critério de seleção para ensaios clínicos que aplicam a EMTr. Ao estipular o limite para a extensão da lesão, sugerimos que as áreas responsáveis pela função que será avaliada pelo protocolo de pesquisa sejam consideradas, ao invés de analisar-

se o território arterial. Por exemplo, é possível que um indivíduo com um AVCI que comprometa mais de 50% do território carotídeo não apresente lesões de todo o córtex sensitivo-motor ou de todo o córtex pré-motor. Embora os mecanismos da EMTr de baixa frequência do hemisfério não afetado não sejam totalmente conhecidos, acredita-se que a desinibição destas áreas seja relevante na melhora da recuperação motora.

Adicionalmente, a utilização de exames de neuroimagem funcional ou estrutural com sequências específicas para a integridade da via corticospinal ou do corpo caloso (tensor de difusão) podem ser úteis para melhor determinação da elegibilidade dos participantes. No momento, estes exames são restritos à pesquisa, em pacientes com AVC (Bestmann et al, 2010; Calautti et al, 2010). Porém, a maioria dos pacientes com AVCI estão em países de baixa ou média renda, onde estes exames não são amplamente disponíveis no momento. A inclusão destes exames como pré-requisito para a seleção de pacientes em protocolos de EMTr diminuiria a capacidade de generalização dos resultados, nesse contexto. A flexibilização de critérios tomográficos de lesão, contudo, poderia ter um impacto positivo na inclusão de pacientes, sem comprometer a validade interna de estudos de EMTr, considerando as hipóteses relacionadas aos mecanismos desta intervenção.

5.2.2. Comprometimento motor

Não há relatos do tipo ou gravidade de comprometimento motor de pacientes não incluídos em estudos de EMTr em AVC. No estudo ligado a esta dissertação, 22,9% dos pacientes que não preencheram algum critério de inclusão, apresentaram função motora normal do membro superior. No entanto, devido à

ausência de detalhamento da frequência do não preenchimento do critério motor entre nosso estudo, e outros estudos da literatura de EMTr. No estudo EXCITE, 12% dos pacientes não foram selecionados por apresentarem comprometimento motor mais grave do que o exigido pelo protocolo, que incluiu pacientes entre 3 e 9 meses pós-AVC. Em nosso estudo, realizado em uma fase mais precoce após a instalação da lesão, pacientes muito graves (plégicos) foram incluídos, e apenas pacientes sem déficits motores deixaram de ser selecionados.

5.2.3. Idade

Cerca de 22% dos pacientes que não preencheram os critérios de inclusão apresentaram idade fora do intervalo estabelecido (18 a 80 anos). Considerando que o Pronto-Socorro de Neurologia atende pacientes adultos, e que o AVC é uma doença que acomete mais frequentemente idosos (Aguirre et al, 2010), não é surpreendente que cerca de 96% dos indivíduos excluídos pelo critério de idade tivessem mais de 80 anos.

A escolha do limite de idade foi baseada na ideia de que indivíduos idosos apresentam diferenças em excitabilidade cortical se comparada a indivíduos mais jovens. Há algumas evidências que apontam que a capacidade de indução de plasticidade por técnicas não-invasivas de neuromodulação diminui com a idade (Ridding, 2007; Ziemann et al, 2014; Aguirre et al, 2010). Os estudos apresentados na revisão da literatura não apresentam critérios homogêneos em relação ao limite superior de faixa etária como um critério para a seleção. Estudos que incluem crianças ou adolescentes excluem adultos, considerando que o potencial de plasticidade cerebral é diferente nestas faixas de idade (Kirton, 2008).

O envelhecimento da população e o aumento da incidência de incapacidade por AVC já fazem parte da realidade mundial (Leyden et al, 2013). Em um estudo epidemiológico nacional realizado em Fortaleza, 60,8% dos pacientes com AVCi tinham mais de 65 anos de idade e destes, 45,6% tinham mais de 80 anos de idade. Isso reflete a tendência mundial e, para outros protocolos de pesquisa utilizando EMTr em pacientes com AVC, sugerimos que seja mantido apenas o limite inferior de idade. A análise dos dados pode ser estratificada por faixa etária a fim de minimizar a possibilidade de viés nos resultados em função de um possível efeito-teto da intervenção em pacientes idosos.

5.3. Critérios de Exclusão

5.3.1. AVC prévio

Quase metade dos pacientes que preencheram critérios de inclusão foi excluída devido ao antecedente de AVC prévio. Este resultado indica que, caso considere-se imprescindível a presença de uma lesão única para que a EMTr do hemisfério não afetado seja eficaz para facilitar a reabilitação motora de pacientes com AVC, esta intervenção dificilmente seria aplicável a uma parcela substancial de indivíduos atendidos em nossa instituição. Porém, é possível analisar criticamente a base lógica para o critério de exclusão de AVC recorrente, pois dados do Brasil mostram maiores taxas de recorrência que estudos realizados em países desenvolvidos.

Por exemplo, em estudo epidemiológico realizado em Joinville, mais de um terço dos AVC foram recorrentes (42,6%) (Cabral 2012). Em outro estudo de base hospitalar em Fortaleza, a taxa de recorrência encontrada foi de 42,9% (Carvalho

et al, 2011). Estas frequências são maiores do que as mencionadas em estudos realizados em países desenvolvidos, de 20% a 30% (Olsen, 2009). Além disso, em países desenvolvidos, a recorrência de AVC diminuiu nos últimos anos, mesmo com o aumento da idade populacional (Leyden et al, 2013).

Considerando a recorrência de AVC em países de média e baixa renda, é importante considerar a inclusão de pacientes com AVC prévio em estudos futuros. Para que a base lógica de estudos de EMTr não seja violada, sugerimos que a localização das lesões, mais do que a presença ou não de recorrência, seja avaliada em estudos futuros. Por exemplo, não haveria sentido incluir indivíduos com um AVC prévio comprometendo todo o córtex motor do hemisfério não afetado, que seria o alvo da EMTr de baixa frequência, ou do hemisfério afetado, que busca-se “desinibir”. Porém, é pouco provável que o mecanismo desta intervenção seja influenciado por uma lesão no córtex visual primário ou em áreas de linguagem, no hemisfério afetado ou no hemisfério afetado.

5.3.2. Instabilidade clínica

O segundo critério de exclusão mais comum foi a instabilidade clínica. Por se tratarem de pacientes em fase subaguda, era esperado que esse critério fosse uma barreira para a seleção de pacientes. Recomenda-se que intervenções de reabilitação específicas não sejam aplicadas em pacientes instáveis clinicamente (Ferreira et al, 2007)

5.3.3. Contraindicações para EMTr

Este foi o terceiro critério de exclusão mais frequente. Critérios de segurança, com estabelecimento de contraindicações absolutas ou relativas para

EMTr, foram relatados por consenso de especialistas, para evitar eventos adversos graves (Rossi, 2009). O risco da EMTr em pacientes com AVC foi considerado incerto, de acordo com este artigo de consenso.

Porém, o uso de marca-passo foi considerado uma contraindicação relativa, sendo orientada a avaliação do risco-benefício do protocolo de EMTr em questão. Em pacientes com “stent” em artérias cervicais, é possível que o mesmo raciocínio seja aplicado. Talvez seja possível considerar que o risco da EMTr, nestes casos, seja o mesmo de um exame de ressonância magnética, embora os tipos e intensidades de campo magnético sejam diferentes nas duas circunstâncias (Shellock, 2002). Não foram relatados eventos adversos em um estudo em que pacientes com “stents” carotídeos foram submetidos a exames de ressonância magnética (1,5 Tesla), um dia após o procedimento (Russjan et al, 2012). Mais estudos de segurança são sugeridos, para que seja definido o risco-benefício de participação de pacientes com AVC e marca-passos cardíacos ou “stents” carotídeos, em protocolos de EMTr.

A contraindicação da EMT em pacientes em uso de medicações que podem diminuir o limiar convulsivo tem sido questionada pois a administração destas drogas, combinada à EMTr de alta frequência, não foi associada ao desencadeamento de crises epilépticas em indivíduos sem lesões encefálicas (Tarhan, 2012; Rumi et al, 2005; Aguirre et al, 2010; Picarelli et al, 2010). Porém é possível que antidepressivos, drogas antiepilépticas (DAE), antipsicóticos e benzodiazepínicos modifiquem a modulação da excitabilidade cortical pela EMTr e, dessa forma, interferir nos efeitos desta intervenção (Ziemann et al, 2014). Mais estudos devem ser realizados, para que seja possível concluir se indivíduos com

AVC em uso destas medicações realmente devam ser excluídos de protocolos de pesquisa de EMTr.

Mesmo o antecedente de epilepsia é questionado como uma contraindicação à EMTr, pois não há evidências de que a probabilidade de crises associadas a esta intervenção seja maiores em epiléticos em uso de DAE (Rossi). São desejáveis mais estudos de segurança em pacientes com AVC para delinear adequadamente critérios de exclusão, antes que sejam desenhados ensaios clínicos maiores de EMTr.

5.3.4. Contato telefônico

A triagem foi realizada em um pronto-socorro neurológico de um hospital público, que atende cerca de 62 pacientes com AVC por mês (Conforto et al, 2008). O sistema público de saúde é utilizado pela maioria da população nacional, já que somente cerca de 20% possuem convênio de saúde (carvalho 2011; victora 2011).

Em nossa instituição, ao preencherem as informações de contato no momento do cadastro e ingresso no PSN, o número de telefone para contato pode não ser correto, e não há processos de verificação do cadastro do paciente durante a internação. Durante o processo de recrutamento, a impossibilidade de entrar em contato com o paciente de acordo com o telefone de cadastro foi responsável por 7% das exclusões. Neste sentido, aperfeiçoamentos no processo de registro de pacientes em nossa instituição poderiam diminuir esta barreira para a inclusão.

5.3.5. Disponibilidade para aderir ao protocolo de pesquisa

Dificuldades de transporte associadas ao status socioeconômico contribuíram para 6,6% das exclusões de pacientes. Na cidade de São Paulo, cerca

de 80% dos meios de transporte público são acessíveis (<http://mobilidadesampa.com.br/2015/04/frota-municipal-da-sptrans-ja-tem-80-dos-coletivos-acessiveis/>), mas as condições das vias públicas e acesso a terminais de ônibus e algumas estações de metrô ainda é precário.

Outro aspecto relacionado à falta de disponibilidade foi a necessidade de um acompanhante para o paciente. É aconselhável que um familiar ou acompanhante envolva-se no processo de reabilitação, participe no processo de organização do cronograma e no suporte emocional ao longo do processo (Hadidi, 2012). Porém, este modelo pode não ser aplicável à realidade da maioria dos pacientes com AVC no mundo. Considerando o enorme impacto do AVC em populações de baixa renda (Panicio et al, 2014), a necessidade de ter um acompanhante dificulta tanto a reabilitação ambulatorial, quanto protocolos de pesquisa de reabilitação ambulatorial. Este problema poderia ser parcialmente mitigado por uma maior disponibilidade de unidades para reabilitação em regime de internação, que não exigissem a presença de acompanhantes durante todas as etapas do processo. O paciente internado pode ser assistido por uma equipe multidisciplinar e seus familiares/acompanhantes podem ser envolvidos em etapas-chave, mas não necessariamente durante todo o tempo do processo. Este modelo de reabilitação é muito mais frequente em países desenvolvidos que em países de baixa ou média renda (Minelli, 2009).

5.3.6. Compreensão do protocolo

Cerca de 5% dos pacientes excluídos não apresentavam condições para compreender o TCLE ou o protocolo em si, impossibilitando sua inclusão.

A compreensão das informações do protocolo, e a capacidade de realizar as atividades previstas, seriam imprescindíveis para a participação na pesquisa. Indivíduos que não cooperassem com a EMTr ou com a intervenção de reabilitação prevista no protocolo, obviamente não poderiam participar.

Além disso, as informações sobre os procedimentos de pesquisa foram apresentadas no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme normas éticas estabelecidas (Hadidi, 2012). É essencial que o participante compreendesse o processo de aleatorização para a divisão dos grupos de comparação e o “mascaramento” dos avaliadores, durante a pesquisa. (Hadidi, 2012)

5.3.7. Indivíduos que negaram-se a participar do protocolo de pesquisa

Após a descrição do protocolo e leitura do TCLE, cerca de 3% dos pacientes não concordaram em participar da pesquisa. Como comentado acima, a concordância em participar do protocolo é necessária para a inclusão.

5.3.8. Outras doenças neurológicas ou crônicas não controladas

Como o estudo avaliou o efeito da EMTr em conjunto com terapia motora, a inclusão de pacientes com doenças não controladas não seria justificada, pelos mesmos motivos descritos no item 5.3.2. (Hotter et al, 2013). A inclusão de pacientes com outras doenças neurológicas como, por exemplo, doença de Parkinson, levaria a um viés e seleção.

Portanto, sugerimos que estes critérios sejam mantidos em pesquisas futuras.

5.3.9. Alterações psiquiátricas e/ou comportamentais

O critério de exclusão menos frequente foi a presença de alterações psiquiátricas ou comportamentais. Apenas 1,1% dos indivíduos excluídos apresentavam alguma limitação cognitiva para o projeto. Este resultado pode ter ocorrido, considerando que os critérios foram avaliados sequencialmente. É mais provável que indivíduos com lesões extensas ou instabilidade clínica apresentassem estas alterações com maior frequência (Lees, 2013), e estes pacientes foram excluídos por outros motivos.

5.4. Limitações

A falta de uniformização na coleta dos dados foi um fator significativo se consideramos o número de indivíduos retirados da amostra total por apresentarem dados insuficientes para a análise.

Utilizamos a estratégia de avaliação sequencial de critérios, por motivos práticos: o objetivo primordial do estudo de EMTr era incluir pacientes e não, analisar todos os possíveis motivos de não-inclusão ou exclusão. Porém, é possível que vários pacientes apresentassem mais de um critério de exclusão, ou apresentasse um motivo de não-inclusão e mais de um motivo de exclusão. Para um maior detalhamento de todos os motivos de não seleção, todos os critérios deveriam ser checados, em todos os indivíduos triados. Ainda assim, a avaliação sequencial dos critérios permitiu o delineamento, ainda que preliminar, do retrato das barreiras para a inclusão de pacientes em um protocolo de EMTr em pacientes com AVC na fase subaguda, em nosso meio.

5.5. Considerações finais

Considerando os resultados do presente estudo, sugerimos as seguintes sugestões para critérios de pesquisas futuras:

- Inclusão de indivíduos com múltiplos AVCs;
- Idade mínima de 18 anos, mas sem limite máximo;
- Inclusão de sujeitos com lesões em território vertebrobasilar sem ataxia ou distúrbios de movimento;
- Inclusão de pacientes com AVCH.

Há ainda a necessidade de estruturação dos serviços de coletas de dados pessoais de pacientes de modo a facilitar o contato e agendamento de avaliações. Para tanto, propostas educacionais voltadas para conscientização dos profissionais e pacientes que são atendidos pelo serviço de emergência seriam ferramentas importantes para a uniformização dos dados.

Com o entendimento dos critérios apropriados para as características da população estudada, é possível sugerir novas alternativas de seleção de participantes para ensaios clínicos. Faz-se necessário adaptar os critérios de elegibilidade para o contexto sócio-econômico-cultural e de assistência à saúde na região estudada. Mesmo alterações sutis nos critérios de seleção poderão ter impacto no recrutamento para protocolos de pesquisa (Hotter et al, 2013), na capacidade de generalização dos resultados de estudos de comprovação de conceitos, assim como no planejamento de ensaios clínicos maiores.

7. CONCLUSÃO

Em um protocolo de reabilitação do membro superior associada à EMTr de baixa frequência do hemisfério não afetado em pacientes em uma fase precoce pós-AVC, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, as principais barreiras para a inclusão de participantes foram:

- Em relação à ausência de preenchimento de critérios de inclusão: localização da lesão, ausência de comprometimento motor e idade maior que 80 anos.

- Em relação ao preenchimento de critérios de exclusão: antecedente de AVC prévio, instabilidade clínica e contraindicações para EMTr.

8. ANEXOS

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: COMPARAÇÃO ENTRE BARREIRAS PARA A INCLUSÃO DE INDIVÍDUOS EM UM ENSAIO CLÍNICO DE REABILITAÇÃO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO REALIZADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E EM ENSAIOS CLÍNICOS CONDUZIDOS EM PAÍSES DESENVOLVIDOS

Pesquisador Responsável: ADRIANA BASTOS CONFORTO

Versão: 1

Pesquisador Executante: SARAH MONTEIRO DOS ANJOS

CAAE:

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 8932

Data da Relatoria: 22/08/2012

Apresentação do Projeto: Este é um projeto retrospectivo derivado de outro projeto já realizado. Os dados do centro já foram colhidos e o controle será de literatura.

Objetivo da Pesquisa: O objetivo é definir as dificuldades de recrutamento de pacientes para projetos de reabilitação fisioterapêutica do membro superior pós AVC, com base sobretudo na ocorrência de AVC recorrente, uma contraindicação clássica e aparentemente muito comum em nosso meio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos, pois o protocolo é retrospectivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto está bem descrito e referenciado. O tema é atual e de interesse, embora se volte para o interesse e dificuldades de pesquisadores, não propriamente de pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: A documentação está corretamente elaborada e em conformidade com os requisitos.

Recomendações: Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado

São Paulo, 23 de Agosto de 2012

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

9. REFERÊNCIAS

Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, Salva J, Roca M, Gili M, Montoya P, Garcia-Toro M. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affective Disorders*. 2010; 130 (2011): 466–9.

Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Differential Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Ipsilesional Primary Motor Cortex in Cortical and Subcortical Middle Cerebral Artery Stroke. *Ann Neurol*. 2009; 66:298–309.

Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*. 2012; 78(4):256-64.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1(8437):1106-7.

Basteris A, Nijenhuis SM, Stienen AHA, Buurke JH, Prange GB, Amirabdollahian F. Training modalities in robot-mediated upper limb rehabilitation in stroke: a framework for classification based on a systematic review. *J Neuroengineering and Rehabilitation*. 2014; 11:111.

Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Teo J, Weiskopf N, Driver J, Rothwell JC, Ward NS. The role of contralesional dorsal premotor cortex after

stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci*. 2010; 30(36): 11926–37.

Blanton S, Morris DM, Prettyman MG, McCulloch K, Redmond S, Light KE, et al. Lessons learned in participant recruitment and retention: the EXCITE trial. *Phys Ther*. 2006; 86(11): 1520-33.

Bogousslavsky J, Caplan LR. *Stroke syndromes*. Cambridge University Press. New York. 2ed. 2001. 747p.

Butler AJ, Wolf SL. Putting the Brain on the Map: Use of Transcranial Magnetic Stimulation to Assess and Induce Cortical Plasticity of Upper-Extremity Movement. *Phys Ther*. 2007; 87(6): 719-36.

Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, Fonseca LAM, Eluf-Neto J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(7):755-61.

Calautti C, Jones PS, Naccarato M, Sharma N, Day DJ, Bullmore ET, Warburton EA, Baron J-C. The relationship between motor deficit and primary motor cortex hemispheric activation balance after stroke: longitudinal fMRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 788-92.

Carod-Artal FJ, Lanchipa JOC, Ramirez LMC, Pérez NS, Aguayo FMS, Moreno IG, Romero LG, Coral LF, Trizotto DS, Moreira CM. Stroke Subtypes and Comorbidity among Ischemic Stroke Patients in Brasília and Cuenca: A Brazilian–Spanish Cross-cultural Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(1):140-7.

Carter AR, Connor LT, Dromerick AW. Rehabilitation after stroke: current state of the science. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010; 10(3):158-66.

Carvalho JJ, Alves MB, Viana GA, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH, Lottenberg CL, Neto MC, Silva GS. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke*. 2011; 42(12): 3341-6.

Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, de Boissezon X, Guiraud V, Chollet F, Loubinoux I, Moreau MS. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(4): 366-72.

Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PKW. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med*. 2010; 42: 758–64.

Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery

Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. Brain. 2010; 133(10): 2838-44. PubMed PMID: 20928945.

Conforto AB, Anjos SM. Reabilitação após acidente vascular cerebral: o que há de novo. In: Nitrini R, Fortini I, Castro LHM, Calderaro M, Haddad MS, Adoni T, editores. Condutas em neurologia. São Paulo: CBBE; 2011. p. 19 - 25.

Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W, Jr., Ferreira KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. J Neurol. 2012; 259(7):1399-405.

Conforto AB, Marie SKN, Cohen LG, Scaff M. Estimulação magnética transcraniana. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(1):146-52.

Conforto AB, de Paulo RB, Patroclo CB, Pereira SLA, Liyahara HS, da Fonseca CA, Yamamoto FI, Marchiori PE, Evaristo EF, Scaff M. Stroke management in a university hospital in the largest South American city. Arq Neuropsiquiatr. 2008; 66(2-B):308-11.

Dafodakis M, Grafkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. Exp Neurol. 2008; 211:407–12.

Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*. 2013; 16(7): 838-44.

Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty RP, Ronen I, Pascual-Leone A, Fregni F. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: Safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers. *NeuroRehabilitation*. 2015; 36(1): 51-9.

Dobkin BH. Clinical Practice. Rehabilitation after stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 356(16):1677-84.

Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008; 371(9624):1612-23.

Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO, Powers WJ, Wolf SL, Edwards DF. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology*. 2009; 73(3): 195-201.

Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9):1203-9.

Etoh S, Noma T, Ikeda K, Jonoshita Y, Ogata A, Matsumoto S, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *J Rehabil Med*. 2013; 45:843–7.

Faralli A, Bigoni M, Mauro A, Rossi F, Carulli D. Noninvasive strategies to promote functional recovery after stroke. *Neural Plast*. 2013; 2013: 854597. Epub 2013 Jun 24.

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8(4): 355-69.

Ferreira MS, Salles ICD, Gaspar AP, Nolasco, DB. Reabilitação nas lesões encefálicas adquiridas. In: Fernandes AC, Ramos ACR, Morais Filho MC, Ares MJJ (Org.) *Reabilitação*. 2ed.: Manole, 2015, 191-210.

Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006; 37(8): 2115-22.

Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*. 2010; 50: 233–42.

Gul R, Ali PA. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *Journal of Clinical Nursing*. 2010;19:227-33.

Hadidi N, Buckwalker K, Lindquist R, Rangen C. Lessons learned in recruitment and retention of stroke survivors. *J Neurosci Nurs*. 2012; 44(2):105-10.

Higgins J, Koski L, Xie H. Combining rTMS and Task-oriented training in the rehabilitation of the arm after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Stroke Res Treat*. 2013; 2013:539146.

Hotter B, Jegzentis K, Steinbrink J, Schmidt WU, Endres M, Meisel A, Haverkamp W, Jungehulsing GJ. Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(5-6):344-50.

Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Potential consequences for recruitment, power, and external validity of requirements for additional risk factors for eligibility in randomized controlled trials in secondary prevention of stroke. *Stroke*. 2006; 37(1):209-15.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009; 8(4): 345-54.

Jørgensen HS, Nakayama H, O. RH, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997;48(4):891-5.

Kakuda W, Abo M, Kaito N, Ishikawa A, Taguchi K, Yokoi A. Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: a case series study. *Disabil Rehabil*. 2010; 32:801–7.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res*. 2010; 33:339–45.

Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Takatsugu O, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M; NEURO Investigators. A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2012; 9:4.

Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional Recovery Following Rehabilitation After Hemorrhagic and Ischemic Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:968-72.

Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16(12):1323-30.

Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(1): 30-7.

Kim C, Choi HE, Jung H, Lee B, Lee KH, Lim Y. Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*. 2014; 38(5):585-91.

Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon A-M, deVeber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 507–13.

Kwakkel 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(9): 2181-6.

Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011; 377(9778):1693-702.

Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2009;8(8): 741-54.

Langhorne P, Sandercock P, Prasad K. Evidence-based practice for stroke. *Lancet Neurology*. 2009; 8(4): 308-9.

Lees R; Corbet S; Johnston C; Moffitt E; Shaw G; Quinn TJ. Test Accuracy of Short Screening Tests for Diagnosis of Delirium or Cognitive Impairment in an Acute Stroke Unit Setting. *Stroke*. 2013; 44: 3078-83.

Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014; 125(11): 2150-206.

Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, Gradkowski W, Desfontaines P, Evrard F, Peeters A, Jamart J, Vandermeeren Y. Neural substrates underlying motor skill learning in chronic hemiparetic stroke patients. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9:320.

Leyden JM, Kleinig TJ, Newbury J, Castle S, Cranefield J, Anderson CS, Crotty M, Whitford D, Jannes J, Lee A, Greenhill J. Adelaide stroke incidence study. *Stroke*. 2013; 44(5):1226-31.

Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a doubleblind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25:461–5.

Lin KC, Chung HY, Wu CY, Liu HL, Hsieh YW, Chen IH, Chen CL, Chuang LL, Liu JS, Wai YY. Constraint-induced therapy versus control intervention in patients with stroke: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010; 89(3): 177-85.

Lo AC, Guarino P, Krebs HI, Volpe BT, Bever CT, Duncan PW, et al. Multicenter randomized trial of robot-assisted rehabilitation for chronic stroke: methods and entry characteristics for VA ROBOTICS. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(8): 775-83.

Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med*. 2010; 362(19): 1772-83.

Loureiro RCV, Harwin WS, Nagai K, Johnson M. Advances in upper limb stroke rehabilitation: a technology push. *Med Biol Eng Comput*. 2011; 49:1103-18.

Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, Nadeau SE. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(9):707-15.

Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Res Bull*. 2008;76:388–95.

Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005; 64(10):1802-4.

Mehrholz J, Hadrich A, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD006876. PubMed PMID: 22696362.

Mendis S. Prevention and care of stroke in low- and middle-income countries; the need for a public health perspective. *Int J Stroke*. 2010; 5(2):86-91.

Menezes IS, Pereira ND, Anjos SM. Terapia por contensão induzida. In: Cruz DCM, editor. *Terapia ocupacional na reabilitação pós acidente vascular encefálico*. São Paulo: Santos; 2012. p. 417-27.

Minelli C, Gondim FA, Barreira AA, Dromerick AW. Rehabilitation of the upper extremity and basic activities of daily living in the first month after ischemic stroke: an international cohort comparison study. *Neurol Int*. 2009;16(1):10-4.

Mohd Nordin NA, Aziz NA, Abdul Aziz AF, Ajit Singh DK, Omar Othman NA, Sulong S, Aljunid SM. Exploring views on long term rehabilitation for people with stroke in a developing country: findings from focus group discussions. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:118. PubMed PMID: 24606911.

Mohr JP, Foulkes MA, Polis AT, Hier DB, Kase CS, Price TR, Tatemichi TK, Wolf PA. Infarct topography and hemiparesis profiles with cerebral convexity infarction: the Stroke Data Bank. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1993; 56: 344-51.

Morris DM, Taub E, Mark VW. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys*. 2006;42(3):257-68.

Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology*. 2004;55(3):400-9.

Nijland R, van Wegen E, van der Krogt H, Bakker C, Buma F, Klomp A, et al. Characterizing the Protocol for Early Modified Constraint-induced Movement Therapy in the EXPLICIT-Stroke Trial. *Physiother Res Int*. 2013;18(1):1-15.

Nitkin R. Patient recruitment strategies. Training workshop conducted by National Institutes of Health, Bethesda, Md, 2003.

Nowak DA, Bosl K, Podubecka J, Carey JR. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2010; 28(4): 531-44.

Nowak DA, Frefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink G. Effects of low-frequency repetitive magnetic stimulation of the contralesional primary

motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. Arch Neurol. 2008; 65(6): 741-7.

Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Kust J, Karbe H, Fink GR. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. Arch Neurol. 2008; 65(6):741-7.

Olsen TS. Stroke recurrence and prognosis after stroke. Handbook of Clinical Neurology. 2009; 92:407-21.

Page SJ, Levine P, Sisto S, Bond Q, Johnston MV. Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy. Clinical Rehabilitation. 2002;16: 55-60.

Panício MI, Mateus L, Ricarte IF, Figueiredo MM, Fukuda TG, Seixas JC, Ferraz ME, Silva GS. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(12):938-41.

Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, Venturiero V, Troisi E, Pratesi L. Functional Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patients After Inpatient Rehabilitation: A Matched Comparison. Stroke. 2003; 34: 2861-5.

Pedlow K, Lennon S, Wilson C. Application of Constraint-Induced Movement Therapy in Clinical Practice: An Online Survey. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014; 95: 276-82.

Pellegrino G, Tomasevic L, Tombini M, Assenza G, Bravi M, Sterzi S, et al. Inter-hemispheric coupling changes associate with motor improvements after robotic stroke rehabilitation. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2012; 30: 497–510.

Pereira ND, Ovando AC, Michaelsen SM, Anjos SM, Lima RC, Nascimento LR, Teixeira-Salmela LF. Motor Activity Log-Brazil: reliability and relationships with motor impairments in individuals with chronic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(3):196-201.

Picarelli H, Teixeira MJ, Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is Efficacious as an Add-On to Pharmacological Therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *J Pain* 2010, 11(11):1203-10.

Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, van Wijck F. Interventions for improving upper limb function after stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11.

Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, Donaldson C, Nayak V, Miller S. Transcranial

magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007; 21:509–17

Rand D, Eng JJ. Disparity between functional recovery and daily use of the upper and lower extremities during subacute stroke rehabilitation. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2012; 26(1):76-84.

Rhoda A, Smith M, Putman K, Mpofu R, DeWeerd W, DeWit L. Motor and functional recovery after stroke: a comparison between rehabilitation settings in a developed versus a developing country. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:82.

Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(7):559-67.

Rose DK, Patten C, McGuirk TE, Lu X, Triggs WJ. Does Inhibitory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Augment Functional Task Practice to Improve Arm Recovery in Chronic Stroke? *Stroke Research and Treatment*. 2014;2014. Epub 2014 Aug 13.

Rossi S, Rossini PM, Pascual-Leone A. The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.

Rossini PM, Burcke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updates report from an I.F.C.N Committee. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126(6):1071-1107.

Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet*. 2005; 365(9453):82-93.

Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates the Antidepressant Effect of Amitriptyline in Severe Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:162-166.

Russjan A, Goebell E, Havemeister S, Thomalla G, Cheng B, Beck C, Krüzelmann A, Fiehler J, Gerloff C, Rosenkranz M. Predictors of Periprocedural Brain Lesions Associated with Carotid Stenting. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 30–6.

Scianni A, Teixeira-Salmela LF, Ada L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. *Rev Bras Fisioter*. 2012; 16(1):40-5.

Seniów J, Bilik M, Leśniak M, Waldowski K, Iwański S, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation

of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26:1072–9.

Sergi F, Krebs HI, Groissier B, Rykman A, Guglielmelli E, Volpe BT, Schaechter JD. Predicting Efficacy of Robot-Aided Rehabilitation in Chronic Stroke Patients using an MRI-Compatible Robotic Device. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 2011:7470-3.

Shellock FG. Biomedical Implants and Devices: Assessment of Magnetic Field Interactions With a 3.0-Tesla MR System. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 721–32.

Sterr A, Szameitat A, Shen S, Freivogel S. Application of the CIT Concept in the Clinical Environment: Hurdles, Practicalities, and Clinical Benefits. *Cog Behav Neurol*. 2006; 19(1):48-54.

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.

Takeuchi N, Izumi S. Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. *Stroke Res Treat*. 2012; 2012:584727. PubMed PMID: 23050198.

Takeuchi N, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a patient who was forced to use the affected hand. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87(1):74-7.

Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kagan G. Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Clinical EEG and Neuroscience.* 2012; 43(4): 279-84.

Tarkka IM, Könönen M, Pitkänen K, Sivenius J, Mervaala E. Alterations in cortical excitability in chronic stroke after constraint-induced movement therapy. *Neurological Research.* 2008; 30:504-10.

Taub E, Uswatte G. Constraint-induced movement therapy: bridging from the primate laboratory to the stroke rehabilitation laboratory. *J Rehabil Med.* 2003 (41 Suppl): 34-40.

Taub E, Uswatte G, Bowman MH, Mark VW, Delgado A, Bryson C, et al. Constraint-induced movement therapy combined with conventional neurorehabilitation techniques in chronic stroke patients with plegic hands: a case series. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94(1):86-94.

Taub E, Uswatte G, Morris DM. Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following Constraint-Induced Movement therapy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003; 14(1 Suppl): S77-91.

Theilig S, Podubecka J, Bösl K, Wiederer R, Nowak DA. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? *Exp Neurol*. 2011; 230: 149–55.

Turchetti G, Vitiello N, Trieste L, Romiti S, Geisler E, Micera S. Why Effectiveness of Robot-Mediated Neurorehabilitation Does Not Necessarily Influence Its Adoption. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2014;7:143- 53.

Vanacker P, Lambrou D, Eskandari A, Ntaios G, Cras P, Maeder P, Meuli R, Michel P. Improving the prediction of spontaneous and post-thrombolytic recanalization in ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2015 May 23. pii: S1052-3057(15)00173-1.

Varkuti B, Guan C, Pan Y, Phua KS, Ang KK, Kuah CWK, Chua K, Ang BT, Birbaumer N, Sitaram R. Resting State Changes in Functional Connectivity Correlate With Movement Recovery for BCI and Robot-Assisted Upper-Extremity Training After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013; 27(1): 53-62.

Vaziri PM, Bahrpeyma F, Firoozabadi M, Forough B, Haref B, Sheikholesini R, et al. Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Improve Motor Function and Grip Force of Upper Limbs of Patients With Hemiplegia. *Iran red Crescent Med J*. 2014;16(8): e13579.

Vidal-Dourado M, Conforto AB, Caboclo LO, Scaff M, Guilhoto LM, Yacubian EM. Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *Neuroscientist*. 2014; 20(2): 112-21.

Volz LJ, Sarfeld AS, Diekhoff S, Rehme AK, Pool EM, Eickhoff SB, et al. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization. *Brain Struct Funct*. 2015; 220(2):1093-107.

Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx*. 2006; 3(4): 474-81.

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

Williams JA, Colton K, Fregni F, Pascual-Leone A, Alexander MP. Feasibility of a home constraint-induced movement therapy for hand weakness after stroke. *J Rehabil Med*. 2009; 41(1): 92-3.

Winstein CJ, Miller JP, Blanton S, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Methods for a multisite randomized trial to investigate the effect of constraint-induced movement therapy in improving upper extremity function among adults recovering from a cerebrovascular stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17(3):137-52.

Wolf SL. Revisiting constraint-induced movement therapy: are we too smitten with the mitten? Is all nonuse "learned"? and other quandaries. *Phys Ther.* 2007; 87(9): 1212-23.

Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 296(17): 2095-104.

Wu C, Hsieh Y, Lin K, Chen C, Lin K, Wai Y. Brain Reorganization after Bilateral Arm Training and Distributed Constraint-induced Therapy in Stroke Patients: A Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Chang Gung Med J.* 2010; 33(6): 628-38.

Xerri C, Zennou-Azogui Y, Sadlaoud K, Sauvajon D. Interplay between intra- and interhemispheric remodeling of neural networks as a substrate of functional recovery after stroke: adaptive versus maladaptive reorganization. *Neuroscience.* 2014; 283:178-201.

Zhao J, Zhang T, Xu J, Wang M, Zhao S. Functional magnetic resonance imaging evaluation of brain function reorganization in cerebral stroke patients after constraint-induced movement therapy. *Neural Regen Res.* 2012; 7(15): 1158-63.

Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F. TMS and drugs revisited 2014. Clin Neurophysiol. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>.

<http://mobilidadesampa.com.br/2015/04/frota-municipal-da-sptrans-ja-tem-80-dos-coletivos-acessiveis/> (25/06/2015)

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c08.def>. [24/06/2015].

APÊNDICE