

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA SOCIAL

**NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DO  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: ENSAIO CLÍNICO,  
DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

SUELLEN MARY MARINHO DOS SANTOS ANDRADE

JOÃO PESSOA

2014

SUELLEN MARY MARINHO DOS SANTOS ANDRADE

**NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DO  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: ENSAIO CLÍNICO,  
DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

*Texto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social da Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos, como requisito para obtenção do título de **Doutor em Psicologia Social**.*

JOÃO PESSOA

2014

Andrade, Suellen Mary Marinho dos Santos.

Neuroestimulação no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral: Ensaio Clínico, Duplo-Cego, Placebo-Controlado/ Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade. - - João Pessoa : [s.n.], 2014.  
105f.: il.

Orientador: Natanael Antonio dos Santos.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCHLA.

1. Acidente cerebrovascular. 2. Estimulação elétrica. 3. Ensaio clínico controlado randomizado.

UFPB/BC

CDU:

**NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

SUELLEN MARY MARINHO DOS SANTOS ANDRADE

*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente tese foi  
defendida e aprovada em 18 de julho de 2014:*

*Banca Avaliadora:*

---

*Prof.Dr. Natanael Antonio dos Santos*

---

*Prof.Dr. Bernardino Fernández Calvo*

---

*Prof.Dr.Paulo Sérgio Boggio*

---

*Profa.Dra.Eliane Araújo de Oliveira*

---

*Profa.Dra.Maria do Desterro Leiros da Costa*

**JOÃO PESSOA, PARAÍBA  
2014**

Para Luzia e Heitor.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente à minha mãe e a meu pai, que me doaram seus valores e ensinamentos, responsáveis por perpetuar o amor e a força de nossa família.

À Lisieux, por todo apoio e carinho ofertados durante toda a minha vida, compartilhando os pequenos detalhes que nos fazem crescer juntas, desde pequeninas, a cada dia.

A Paulo, pelo seu amor e companheirismo, sem os quais não teria conseguido alcançar tudo que tenho hoje.

Ao Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos, por ter me orientado nesta caminhada, no Mestrado e Doutorado, guiando-me pelo universo da Neurociência, permanecendo ao meu lado durante toda a minha trajetória.

Ao Prof. Dr. Bernardino Fernández Calvo, oferto uma gratidão serena e infindável, por ter me acompanhado e desenhado comigo os primeiros traços deste trabalho, aperfeiçoando cada linha e tornando-me uma pessoa mais rica, pela doação de seus conhecimentos. O senhor representa um marco em meu aprendizado, como pessoa e como acadêmica.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Boggio, por ter me acolhido em seu laboratório e me agraciado com os primeiros contatos com a neuroestimulação. Sou grata por toda a atenção e tempo dedicados a este trabalho que construímos juntos.

À Profa. Dra. Eliane Araújo de Oliveira, que considero parte da minha família, e, portanto, agradeço pelo conhecimento, experiência e carinho que me acompanham desde o início da minha caminhada. Sem seu auxílio e apoio, este projeto não seria possível.

À Profa. Dra. Maria do Desterro Leiros da Costa, por ter me apresentado à iniciação científica, desde os primeiros anos da minha graduação, e ter despertado o meu interesse pela Neurologia e Neurociência, com sua vasta experiência e saber.

A todos os colaboradores desta pesquisa, que dedicaram seu tempo e conhecimento para desenvolver este trabalho, ao longo destes anos.

E, em especial, a todos os pacientes, por terem se engajado nesta luta conosco e contribuído para o aprimoramento da terapêutica do acidente vascular cerebral.

“Deem-me uma alavanca e um ponto de apoio e levantarei o mundo”.

Arquimedes

## *SUMÁRIO*

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	xii
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	xiii
<b>LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	xiv
<b>RESUMO</b>	xvi
<b>ABSTRACT</b>	xvii
<b>Apresentação</b>	1
<b>I. Acidente Vascular Cerebral</b>	2
I. 1. Definição e Epidemiologia	2
I. 2. Fatores de risco	2
I. 3. Fisiopatologia	3
I. 4. Tipos de AVC	3
I. 4. 1. AVC isquêmico	3
I. 4. 2. AVC hemorrágico	4
I. 5. Quadro clínico	5
I. 6. Estágios do AVC – Agudo, Sub-agudo e crônico	6
I. 7. Diagnóstico	7
I. 8 Tratamento	9
I. 8. 1. Terapias Físicas	10
I. 8. 1. 1. Fisioterapia Convencional	10
I. 8. 1. 2. Terapia de Restrição e Indução ao Movimento	11
I. 8. 2. Terapias Biológicas	12
I. 8. 2. 1 Eletroconvulsoterapia	12
I. 8. 2. 2. Estimulação Magnética Transcraniana	13
<b>II. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua</b>	14
II. 1. Histórico	14
II. 2. Parâmetros Técnicos	15
II. 2. 1. Posicionamento e tamanho dos eletrodos	16
II. 2. 2. Densidade da corrente	16
II. 3. 3. Intensidade da corrente	17
II. 2. 4. Sessões de estimulação	1
II. 3. Mecanismo de ação	18
II. 4. Estudos de neuroimagem	20
II. 5. Segurança	21
II. 6. ETCC no AVC	23
II. 6. 1. Alterações funcionais e neurobiológicas	24
II. 6. 2. Associação com outras terapias	26
<b>III. Desenho da Investigação</b>	27
III. 1. Apresentação do Problema	27
III. 2. Objetivos	29
III. 2. 1. Objetivo Geral	29
III. 2. 2. Objetivos Específicos	29
III.3. Hipóteses	29
<b>IV. Método</b>	31
IV. 1. Desenho do Estudo	31

---

IV. 2. Caracterização da Amostra	33
IV. 2. 1. Cálculo amostral	33
IV. 2. 2. Recrutamento	33
IV. 2. 3. Critérios de Elegibilidade	34
IV. 3. Randomização e Blindagem	35
IV. 4. Atrito e Aderência	35
IV. 5. Materiais	35
IV. 5. 1. Parâmetros de estimulação	35
IV. 5. 2. Terapia de Restrição e Indução ao Movimento	37
IV. 6. Instrumentos	37
IV. 6. 1. Desfechos clínicos	37
IV. 7. Procedimentos	39
IV. 7. 1. Avaliações e orientações	39
IV. 6. 2. Segurança	41
IV. 6. 2. 1. Efeitos adversos	41
IV. 6. 2. 2. Efeitos cognitivos deletérios	41
IV. 7. Planejamento estatístico	41
<b>V. Resultados</b>	43
V. 1. Participantes	43
V. 2. Desfecho primário: independência funcional	45
V. 3. Desfechos secundários	47
V. 3. 1. Espasticidade	47
V. 3. 2. Função dos membros superiores	49
V. 3. 2. 1. Tempo de execução da tarefa	49
V. 3. 2. 2. Escala de habilidade funcional	50
V. 3. 3. Atividade do membro acometido	51
V. 3. 3. 1. MAL Quantitativa	51
V. 3. 3. 2. MAL Qualitativa	53
V. 4. Segurança	54
V. 4. 1. Efeitos adversos	54
V. 4. 2. Efeitos cognitivos deletérios	55
V. 5. Preditores de resposta	56
V. 6. Eficácia do cegamento	56
<b>VI. Discussão</b>	58
VI. 1. Arcabouço experimental – validade interna	58
VI. 2. Principais achados	60
VI. 2. 1. Desfecho primário: independência funcional	60
VI. 2. 2. Desfechos secundários: espasticidade, função dos membros superiores e utilização do membro parético	62
VI. 3. Segurança e efeitos cognitivos deletérios	63

---

---

VI.4. Generalização: contribuições para a prática clínica	64
VI. 5. Limitações e sugestões de estudos futuros	66
<b>VII. Considerações Finais</b>	69
<b>VIII. Referências</b>	71
<b>IX. Apêndice</b>	91
Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	91
<b>X. Anexos</b>	95
Anexo 1. Termo de autorização do Hospital de Emergência e Trauma	95
Anexo 2. Certidão do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPB	96
Anexo 3. Índice de Barthel	97
Anexo 4. Escala de Ashworth	99
Anexo 5. Wolf Motor Function Test	100
Anexo 6. Motor Log Activity	102
Anexo 7. Montreal Cognitive Assessment	103
Anexo 8. Teste de Stroop	104
Anexo 9. Span de Dígitos	105

---

## *ÍNDICE DE FIGURAS*

---

Figura 1.	Segmentação das áreas de isquemia no AVC utilizando Tomografia Computadorizada	4
Figura 2.	Áreas utilizadas para classificação segundo escores do ASPECTS	9
Figura 3.	Desenho do estudo	31
Figura 4.	Critérios estabelecidos pelo Consort	32
Figura 5.	Kit utilizado para neuroestimulação	36
Figura 6.	Fluxograma do estudo	44
Figura 7.	Desempenho dos grupos, segundo escore no Índice de Barthel na 4ª Semana	46
Figura 8.	Desempenho dos grupos, segundo escore no Índice de Barthel na 2ª Semana	47
Figura 9.	Desempenho dos grupos, segundo escore na Escala de Ashworth na 4ª Semana	48
Figura 10.	Desempenho dos grupos, segundo escore Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste) na 4ª Semana, para a variável tempo de execução	49
Figura 11.	Desempenho dos grupos, segundo escore Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste) na 4ª Semana, para a variável EHF (Escala de Habilidade Funcional)	50
Figura 12.	Desempenho dos grupos, segundo escore Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações quantitativas	52
Figura 13.	Desempenho dos grupos, segundo escore Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações qualitativas	53

---

**ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1.	Sintomas clínicos de lesões vasculares	6
Tabela 2.	Diagrama de fluxo das Avaliações em funções do tempo	39
Tabela 3.	Dados sócio-demográficos e clínicos, obtidos pelos grupos na linha de base	45
Tabela 4.	Pontuações obtidas no IB, de acordo com o grupo e o tempo	46
Tabela 5.	Pontuações obtidas na Escala de Ashworth, de acordo com o grupo e o tempo	48
Tabela 6.	Pontuações obtidas no Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste), para a variável tempo de execução, de acordo com o grupo e o tempo	50
Tabela 7.	Pontuações obtidas no Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste), para a variável EHF (Escala de Habilidade Funcional), de acordo com o grupo e o tempo	51
Tabela 8.	Pontuações obtidas no Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações quantitativas, de acordo com o grupo e o tempo	52
Tabela 9.	Pontuações obtidas no Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações qualitativas, de acordo com o grupo e o tempo	54
Tabela 10.	Pontuações obtidas Questionário de Efeitos Adversos, de acordo com o grupo e o tempo	54
Tabela 11.	Pontuações obtidas nos testes cognitivos, de acordo com o grupo e o tempo	55
Tabela 12.	Eficácia do cegamento, incluindo todos os participantes em função do grupo adivinhado e grupo sorteado	56
Tabela 13.	Eficácia do cegamento, incluindo os participantes em função do grupo adivinhado, grupo sorteado e da resposta à melhora clínica	57

**LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS**

ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria cerebral média
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
A/m <sup>2</sup>	Ampère por metros ao quadrado
ANCOVA	Análise de covariância
ANOVA	Análise de Variância
ASL	Arterial spin labeling
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AVD's	Atividades de vida diária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVCh	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
BOLD	blood oxygenation level dependent
cm <sup>2</sup>	Centímetros quadrados
C/m <sup>2</sup>	Coulomb por metros ao quadrado
CCI	Coefficiente de concordância intra-classe
CIMT	Constraint-induced movement therapy
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DP	Desvio-padrão
DWI	Imagem ponderada em difusão
ECAT	Estimulação por Corrente Alternada Transcraniana
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
EHF	Escala de Habilidade Funcional
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EPI	Sequência eco-planar
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
$F(v1,v2)$	Valor de F com v1 e v2 correspondendo aos graus de liberdade
fMRI	Ressonância magnética funcional
FSCr	Fluxo sanguíneo cerebral regional
GABA	Ácido gama-aminobutírico
Hz	Hertz
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IC	Intervalo de Confiança
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPNeC	Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento
LTD	Depressão a longo prazo
LTP	Potenciação a longo prazo
mA	Miliampère
M1	Córtex motor primário
MAL	Motor Activity Log

MEP	Potencial Motor Evocado
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MS	Membro Superior
$\eta^2$	Eta quadrado
NMDA	N-metil-D-aspartato
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OR	Odds Ratio
p	Probabilidade
PAS	<i>paired associative stimulation</i>
RM	Ressonância magnética
rtPA	Ativador do plasminogênio tecidual recombinante
SNC	Sistema Nervoso Central
START-tDCS	Stroke Treatment Associate to Rehabilitation Therapy and Transcranial DC Stimulation
<i>t</i>	Teste T de Student
TC	Tomografia computadorizada
T0	Semana anterior à intervenção
T1	Início das sessões de estimulação
T2	Término das sessões de estimulação (duas semanas após o início do tratamento)
T3	Equivalente a 01 mês depois da finalização da intervenção.
TOAST	Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment
TRIM	Terapia de Restrição e Indução ao Movimento
$\mu\text{A}$	Microampère
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
$\bar{x}$	Média
$\chi^2$	Teste qui-quadrado
WMFT	Wolf Motor Function Test
WHO	World Health Organization

Andrade, S. M. M. dos S. (2014). Neuroestimulação no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral: *Ensaio Clínico, Duplo-Cego, Placebo-Controlado*. 105p. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

### **RESUMO**

O tratamento tradicional após o acidente vascular cerebral (AVC) inclui medicamentos e reabilitação física, sendo esta, geralmente composta por protocolos não sistemáticos, o que dificulta sua replicabilidade. A estimulação transcraniana por corrente direta (ETCC), associada a um programa de fisioterapia padronizado, pode representar uma alternativa terapêutica eficaz para estes pacientes. O objetivo deste trabalho foi analisar os efeitos da ETCC em pacientes no estágio sub-agudo do AVC. Foi desenvolvido um ensaio clínico, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, envolvendo 40 pacientes, com diagnóstico de AVC isquêmico, unilateral, não-recorrente. Os participantes foram randomizados a 02 grupos, um com estimulação ativa e outro com corrente placebo. Todos receberam tratamento fisioterapêutico sistemático, fundamentado nos princípios da terapia de restrição e indução ao movimento TRIM. A intervenção foi aplicada durante 10 dias consecutivos, com corrente de 2mA, sendo o ânodo posicionado sobre o córtex motor primário (M1), ipsilateral à lesão, e o cátodo sobre a região supra-orbital contralateral. Os pacientes passaram por três avaliações funcionais: linha de base (T0), semana 2 (T1) e semana 4 (T2). Testes neuropsicológicos e testes de segurança foram realizados em T0 e na semana T2. Em relação ao total de participantes, 86% (n=35) completaram o protocolo. O *dropout* foi maior no grupo de ETCC ativa, quando comparado ao placebo, mas esta relação não teve significância estatística ( $p > 0,05$ ). Quanto às características clínicas e sócio-demográficas não foram observadas diferenças entre os grupos. Quanto ao desfecho primário, demonstrou que o desempenho no Índice de Barthel diferiu entre os grupos entre os grupos ( $F_{1,38} = 9,46$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,19$ ) e em relação ao tempo ( $F_{2,38} = 166,29$ ;  $p = 0,00$ ;  $\eta^2 = 0,81$ ), com interação entre grupo x tempo ( $F_{2,38} = 24,33$ ;  $p = 0,00$ ;  $\eta^2 = 0,39$ ), onde os participantes que receberam estimulação ativa obtiveram melhor desempenho que aqueles tratados com ETCC simulada. Em relação aos desfechos secundários, espasticidade, função dos membros superiores e uso espontâneo do membro parético, o padrão foi o mesmo observado em relação à independência funcional, onde maiores escores foram alcançados pelos pacientes que receberam estimulação ativa. No que se refere à segurança, não foram observados efeitos adversos graves, sendo sonolência e vermelhidão as sensações mais frequentemente observadas, e nenhum efeito cognitivo deletério foi apresentado pelos grupos durante o período de tratamento e follow-up. Dessa forma, os dados demonstram a eficácia e segurança da ETCC ativa, combinada à fisioterapia, na reabilitação de pacientes após AVC.

**Palavras-chave:** acidente cerebrovascular; estimulação elétrica; ensaio clínico controlado randomizado.

Andrade, S. M. M. dos S. (2014). *Neurostimulation in the Treatment of Stroke: Clinical Trial, Double Blind, Placebo-Controlled*. 105p. Doctoral's Thesis, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

### **ABSTRACT**

Traditional treatment after stroke includes medications and physical rehabilitation, which is generally composed of non-systematic protocols, which hinders its replicability. The transcranial direct current stimulation (tDCS) associated with a standardized physical therapy may represent an effective therapeutic alternative for these patients. The objective of this study was to analyze the effects of tDCS, combined with Constraint-induced movement therapy (CIMT) in patients in sub-acute stage of stroke. A clinical trial, placebo-controlled, double blind, randomized, was designed involving 40 patients with a diagnosis of ischemic stroke, unilateral, non-recurring. Participants were randomly assigned to 02 groups, with active stimulation and the other with placebo current. All received systematic physical therapy, based on the principles of CIMT. The intervention was applied for 10 consecutive days with current 2mA, with the anode positioned over the primary motor cortex (M1), ipsilateral to the lesion, and the cathode over the contralateral supraorbital region. Patients underwent three functional evaluations: baseline (T0), week 2 (T1) and week 4 (T2). Neuropsychological tests and safety tests were performed at T0 and T2. Regarding the total participants, 86% (n = 35) completed the protocol. The dropout was higher in the active tDCS compared to placebo, but this relationship was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The clinical characteristics and socio demographic no differences between groups were observed. As for the primary endpoint, showed that performance in Barthel Index differ between groups ( $F_{1,38} = 9.46$ ;  $p = 0.04$ ;  $\eta^2 = 0.19$ ) and over time ( $F_{2,38} = 166.29$ ;  $p = 0.00$ ;  $\eta^2 = 0.81$ ), with group x time interaction ( $F_{2,38} = 24.33$ ;  $p = 0.00$ ;  $\eta^2 = 0.39$ ), where participants who received active stimulation performed better than those treated with sham tDCS. Regarding secondary outcomes, spasticity, upper limb function and use of paretic limb, the same pattern was observed in relation to functional independence, where patients who receive active stimulation achieved higher scores. Regarding safety, no serious adverse effects and no deleterious effects were observed for both groups during the treatment and follow-up. Thus, the data demonstrate the efficacy and safety of active tDCS, combined with physiotherapy, in rehabilitation after stroke.

**Keywords:** stroke; electrical stimulation; randomized controlled clinical trial.

## **Apresentação**

Esta tese aborda o racional teórico, os procedimentos metodológicos, os resultados e a discussão dos dados obtidos em um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em pacientes em estágio sub-agudo após Acidente Vascular Cerebral (AVC). Pode-se destacar três arcações principais vinculados ao projeto: o papel da ETCC como ferramenta terapêutica no AVC; as principais incapacidades funcionais decorrentes da injúria vascular; a utilização de ensaios clínicos para aferir a eficácia de procedimentos de intervenção após AVC.

A partir disso, a seção I aborda os conceitos teóricos arrolados ao AVC, com informações sobre epidemiologia, fisiopatologia, caracterização, incapacidades mais comuns e terapêuticas aplicadas. A seguir, na seção II, são apresentados conceitos sobre a ETCC, incluindo história, mecanismos de ação e aplicabilidades clínicas, especificamente seu uso em pacientes após AVC.

Dessa forma, a seção III apresenta o desenho da investigação, iniciando pela apresentação do problema, com a especificação do tema e relevância dentro dos estudos dessa área. A seguir, são apresentados os objetivos da pesquisa, sendo explicitado o propósito final do estudo (objetivo principal) e as etapas sequenciais decorrentes deste desfecho (objetivos secundários). Finalmente, são apresentadas as hipóteses da pesquisa.

Já a seção IV versa sobre a metodologia do estudo, tendo sido caracterizado o desenho da pesquisa, instrumentos e procedimentos utilizados, com detalhamento da abordagem estatística.

Finalmente, encontram-se, respectivamente nas seções V e VI, os resultados e a discussão dos dados, com fornecimento de implicações importantes para reabilitação, buscando contribuir tanto no aspecto teórico, para fundamentar novos ensaios, como no âmbito clínico, a fim de prover evidências a serem aplicadas no tratamento destes pacientes. A seção VI traz as considerações finais sobre o trabalho.

## **I. Acidente Vascular Cerebral**

### **I. 1. Definição e Epidemiologia**

O AVC pode ser definido com um déficit focal, de início súbito, originado por uma interrupção no fluxo sanguíneo cerebral, com sintomas que perdurem por mais de 24 horas (Andre, 1999).

Dados do DATASUS (2010) demonstram que quase 100.000 óbitos ocorreram em todo o país, tendo como causa doenças cerebrovasculares. Há ainda a apresentação de altas taxas de mortalidade, chegando o Brasil a alcançar uma das mais altas taxas, na ordem de, aproximadamente 300 mortes a cada 100.000 habitantes por ano.

O Brasil é o sexto país em número de pacientes que sofrem AVC em todo o mundo, e, dentre os países da América Latina, representa a maior mortalidade, tanto em homens como em mulheres. Nas capitais das regiões mais pobres (Nordeste), as doenças cerebrovasculares são a principal causa de morte, enquanto que nas capitais do Sul e Sudeste, predomina a mortalidade por doenças cardíacas (Lotufo, 2005).

Apesar de existir uma tendência declinante, devido a melhorias no cuidado à saúde e instituição de políticas públicas voltadas a minimizar os fatores de risco, ainda assim o AVC se consagra como um grave problema de saúde pública, que gera grande impacto financeiro devido à permanência em leitos hospitalares e nos cuidados prestados para tratamento das incapacidades resultantes (Miranda, 2009).

### **I. 2. Fatores de Risco**

Um estudo multicêntrico, denominado de *InterStroke*, foi desenvolvido em 22 países (inclusive o Brasil) e identificou os seguintes fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, relação cintura quadril elevada, sedentarismo, ingestão de álcool, estresse psicossocial, depressão, fatores cardíacos e dieta pobre em vegetais e frutas. Há ainda fatores não modificáveis como idade, sexo, história familiar e genética (WHO, 2006)

De forma similar à incidência de AVC, a mortalidade relacionada à doença cerebrovascular aumenta com a idade (Andre et al., 2006). Vários estudos indicam um predomínio do AVC relacionado ao gênero, com maior incidência em homens (Askim et al., 2012; Ferri et al., 2011). Essa maior prevalência pode ser decorrente do efeito protetor dos hormônios sobre as mulheres. Contudo, o risco das mulheres sofrerem um episódio de AVC dobra a cada década após a menopausa. O aumento da concentração de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, a redução da lipoproteína de alta

densidade (HDL), as mudanças na distribuição de gordura corporal, o aumento da pressão arterial sistêmica e dos marcadores inflamatórios que ocorrem após a menopausa estão associados como os principais fatores de risco para a incidência maior nas mulheres relacionada ao avanço da idade (Polotsky & Polotsky, 2010).

### **I. 3. Fisiopatologia**

A ocorrência da lesão é gerada pela restrição na irrigação sanguínea, que leva a alterações celulares no cérebro. A interrupção pode ser causada por um trombo, êmbolo, ruptura de aneurisma, anormalidades do desenvolvimento ou fatores como tumores, traumatismo crânio-encefálico e processos inflamatórios (Zamberlan & Kerppers, 2007).

A irrigação cerebral é realizada através do sistema carotídeo vértebro-basilar, os quais se comunicam por meio do Polígono de Willis. As artérias envolvidas são as duas carótidas internas e artérias vertebrais. As primeiras se dividem em dois ramos terminais: a artéria cerebral média (ACM) e anterior (ACA) (Zamberlan & Kerppers, 2007).

A ACM é responsável pela irrigação das porções laterais dos lobos frontal, parietal e a porção superior do lobo temporal, além da coroa radiada, núcleos da base, cápsula interna e comissura anterior. Por sua extensão e funcionalidade, ela é a artéria mais frequentemente envolvida nas lesões cerebrais, o que resulta, dependendo do tamanho da injúria vascular, a ocorrência de síndromes sensitivo-motoras e os quadros de leve a grave incapacidade funcional (Lent, 2010).

### **I. 4. Tipos de AVC**

#### **I. 4.1. AVC Isquêmico.**

O AVC Isquêmico (AVCi) é induzido por oclusão de um vaso ou redução da Pressão de Perfusão Cerebral, seja esta provocada por redução do débito cardíaco ou por hipotensão arterial grave. Se esta privação é de curta duração (menos de 24 horas), a disfunção é considerada reversível. Nestes casos, fala-se em Acidente Isquêmico Transitório (AIT). Quando a isquemia persiste para além desse período de 24 horas poderão instalar-se lesões definitivas e irreversíveis no cérebro, ocasionando morte de neurônios e caracterizando o AVCi (Cancela, 2008).

Os modelos de estudos experimentais identificaram os limiares críticos para as funções celulares, especialmente para o tecido em risco de infarto, para a perda da atividade elétrica neuronal e para a despolarização da membrana celular, conforme verificado na Figura 1.

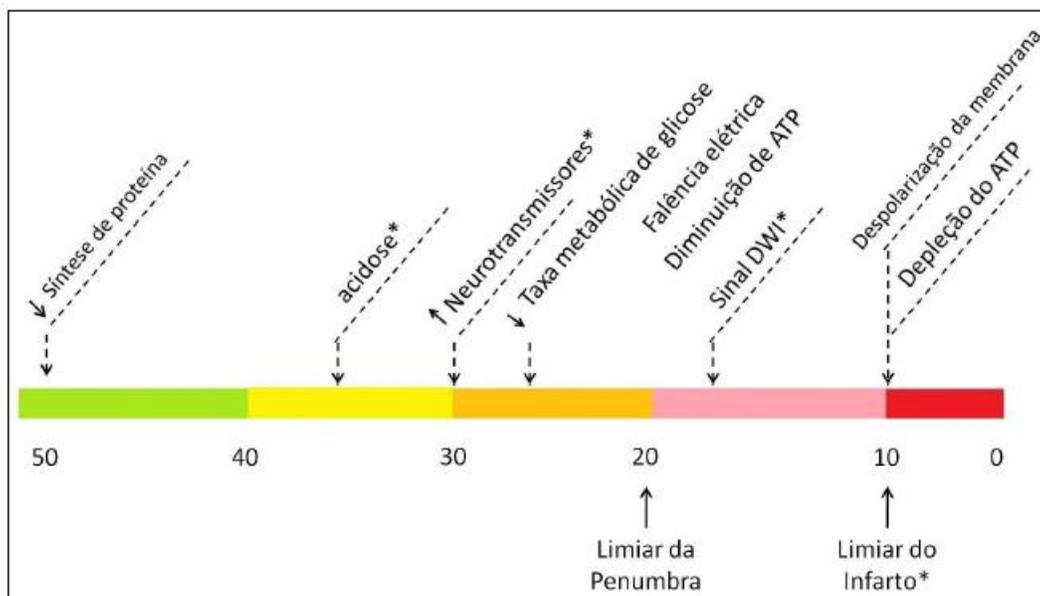


Figura 1. Segmentação das áreas de isquemia no AVC utilizando Tomografia Computadorizada de Perfusão. A ilustração mostra os limiares de perfusão nos quais ocorrem as alterações da função e metabolismo celular, durante a isquemia; DWI = *diffusion-weighted imaging* (imagem ponderada em difusão); (\*) Indica que o limiar varia com o passar do tempo. Adaptado de “Segmentação das áreas isquêmicas no acidente vascular cerebral utilizando tomografia computadorizada de perfusão”, de L. Contim, 2011, Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, São Paulo: Universidade de São Paulo.

#### I. 4. 2. AVC Hemorrágico.

O AVC Hemorrágico (AVCh) é caracterizado por uma hemorragia que pode resultar: da ruptura espontânea de uma artéria devido à hipertensão prévia; ruptura de uma saculação congênita (aneurisma); ruptura de uma malformação arteriovenosa; trauma cefálico ou distúrbio hemorrágico (Afifi & Bergman, 2007).

Caso ocorra hemorragia, esta poderá ser devida a um extravasamento de sangue de uma das artérias dentro do tecido cerebral (hemorragia intracerebral) ou ocorrer por uma hemorragia no espaço entre as meninges, pia-máter e aracnoide (hemorragia subaracnóide) (Tamanini, 2013).

A hemorragia intracerebral pode ser primária ou secundária. Na maioria dos casos é do tipo primária e origina-se na ruptura espontânea de pequenos vasos previamente lesados pela hipertensão ou padecendo de angiopatia amilóide. Os casos secundários são

minoritários e relacionam-se com anomalias vasculares (malformações arteriovenosas ou aneurismas), tumores, perturbações da coagulação, infecções do Sistema Nervoso Central (SNC), vasculite e drogas. Já a hemorragia subaracnóidea deve-se, na maioria dos casos, à ruptura de aneurismas saculares. Pode também ser causada por traumatismos, malformações arteriovenosas, vasculite, dissecções das artérias intracranianas e angiopatia amilóide. Todas estas causas provocam a hemorragia no espaço entre a pia-máter e a aracnóide (Sousa, 2007).

### **I. 5. Quadro Clínico**

Dependendo da localização da artéria acometida, da extensão da lesão e disponibilidade de irrigação sanguínea colateral, o quadro clínico poderá compreender distúrbios motores, sensitivos, relacionados à linguagem, visão, audição e a aspectos da cognição (memória e aprendizagem, por exemplo) (Lima, 2011).

O comprometimento pode ser unilateral ou bilateral, resultando em hemiparesia (diminuição da força) ou hemiplegia, quando afeta um hemicorpo, bem como poderá ter apresentação quadriparética ou quadriplégica ao afetar os dois membros superiores ou inferiores. Déficits como heminegligência, hemianopsia, apraxia e ataxia também são comuns, dependendo do local afetado (O'Sullivan, & Schmitz, 2003).

Os AVC's dos hemisférios cerebrais podem se manifestar por cefaleia, alteração da consciência, problemas na visão e distúrbios cognitivos, além de afasia e disartria. Já a sintomatologia da lesão vascular no tronco cerebral, geralmente, é comporta por disfagia, ataxia, diplopia, náuseas, nistagmo e desmaios (Okubo, 2008).

As sequelas do AVC podem comprometer a capacidade funcional do sobrevivente, isto é, a capacidade de manter as habilidades físicas e mentais necessárias para uma vida independente e autônoma. Essa capacidade é avaliada por meio de instrumentos específicos com questões relativas à atividades diárias, como autocuidado, alimentar-se, usar o banheiro, dentre outras necessárias durante o dia-a-dia do indivíduo. Além dessas tarefas, existem instrumentos que avaliam as atividades instrumentais da vida diária, como aquelas relacionadas à organização da rotina, fazer compras, atender telefone e outras necessárias para uma vida independente em sociedade (Santos, 2012). A Tabela 1 resume os principais sintomas clínicos e as estruturas anatômicas envolvidas, de acordo com o comprometimento arterial específico.

Tabela 1

Sintomas clínicos de lesões vasculares

Localização	Sintomas	Estruturas envolvidas
Artéria Cerebral Média	Paralisia contralateral e déficit sensorial, afasia, negligência unilateral, apraxia, hemianopsia homônima	Área motora somática, área de Broca, lobo parietal, córtex parietooccipital
Artéria Cerebral Anterior	Apraxia, paralisia (membro inferior), paresia no braço oposto, incontinência urinária, perda sensorial	Córtex prémotor ou parietal, área motora, aspecto pósteromedial do giro frontal superior, área somestésica
Artéria Cerebral Posterior (Área periférica)	hemianopsia homônima, cegueira cortical e apraxia ocular, defeitos de memória, desorientação topográfica	Córtex calcarino ou radiação óptica, lobo occipital bilateral, porções infero-mediais do lobo temporal, giros calcarino e lingual
Artéria Cerebral Posterior (Área Central)	Hemiplegia contralateral, paresia ocular e resposta pupilar à luz com interrupções, síndrome talâmica	Pedúnculo cerebral, fibras supranucleares para o nervo craniano III, núcleo pósteromedial do lobo temporal
Artéria Carótida Interna	Sinais variáveis de acordo com o grau e local da oclusão	Incerto
Artéria Cerebelar Superior	Ataxia, tontura, náusea, nistagmo horizontal, diminuição da dor, tato, vibração e senso de posição	Pedúnculo cerebelar médio e superior, núcleo vestibular, trato espinotalâmico e lemnisco medial
Artéria Cerebelar Inferior Anterior	Nistagmo, vômito, náusea, paralisia facial homolateral, zumbido	Nervo vestibular, nervo craniano VII, nervo auditivo e núcleo coclear inferior
Artéria Vertebral	Perda sensorial tátil e propriocepção, hemiparesia, ataxia, paralisia da língua	Lemnisco medial, trato piramidal, trato espinocerebelar, nervo craniano XII

*Nota.* Adaptado de “*Reabilitação Neurológica*”, de D. Umphred, 2009, Rio de Janeiro: Elsevier.

### I. 6. Estágios do AVC – Agudo, Sub-agudo e Crônico

Devido a uma melhor compreensão da fisiopatologia do acidente vascular cerebral, tem havido grandes avanços na gestão médica e de reabilitação dos sobreviventes de uma lesão cerebral. A variabilidade individual é um desafio para definir

parâmetros específicos para cada evento, que é desencadeada por surto agudo de injúria vascular. No entanto, há um consenso geral na literatura sobre os prazos que estão relacionados com as várias fases de recuperação pós-AVC.

O "período hiper-agudo" representa o tempo de aparecimento dos sintomas do AVC até 6 horas após a lesão, que inclui chegada ao serviço de emergência e recebimento da terapia intravenosa, como o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA). A fase "aguda" é o prazo compreendido entre as primeiras 24 horas e cerca de 7 dias após o AVC, quando as respostas mais fisiopatológicas relacionadas à isquemia têm se resolvido e o paciente é considerado "cl clinicamente estável". A "fase subaguda" é o período de rápida recuperação neurológica e funcional, que ocorre a partir de 1 semana e se estende por 3 ou 4 meses. Este é tipicamente o tempo de transferência do internamento para reabilitação e reflete, provavelmente, tanto a recuperação espontânea, bem como o efeito de intervenções terapêuticas. A fase "crônica" refere-se a qualquer momento ao longo do continuum de recuperação que está além destes 3 ou 4 meses após o AVC, e pode também se referir a indivíduos que sofreram há anos um acidente vascular cerebral. Mudanças na "fase crônica" são mais decorrentes da plasticidade cortical adaptativa, em resposta aos padrões de movimento compensatório ou reaquisição de mais padrões de movimentos normais (Sullivan, 2007).

## **I. 7. Diagnóstico**

Em referência ao diagnóstico, no atendimento emergencial de pacientes, é frequentemente utilizada a classificação clínica proposta por Bamford e colaboradores (1991) ou também conhecida como os critérios do Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP). De acordo com os aspectos clínicos, o AVC isquêmico poderá obter uma classificação de acordo com 4 categorias: síndromes lacunares, síndromes da circulação anterior total, síndromes da circulação anterior parcial e síndromes da circulação posterior.

Posteriormente, para complementação do diagnóstico, foi desenvolvido um sistema de categorização utilizado para diagnosticar o AVC, principalmente no que se refere à etiologia da lesão foi desenvolvido pelo Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment (TOAST), classificando cinco subtipos de AVC isquêmico: aterosclerose de grandes artérias, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos (lacunar), lesão decorrente de outras etiologias e decorrente de origem indeterminada. Dessa forma, tanto para o desenvolvimento de ensaios clínicos, envolvendo testagem de fármacos e eficácia de

intervenções, como para a prática clínica, relacionada ao manejo e cuidado de cada subtipo de AVC, estes critérios são válidos e recomendados pelo Ministério da Saúde para uso em hospitais do país (Adams et al., 1993).

Em relação aos exames complementares, a rotina tradicional envolve realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Por sua ampla disponibilidade, rapidez de execução e comprovada eficácia a TC cerebral simples é o exame neuroradiológico de primeira eleição em todo paciente que apresenta um déficit neurológico focal de instauração aguda. Já a RM convencional é mais sensível e específica que a TC na identificação precisa da presença, topografia e extensão de alguns infartos, assim como na detecção de lesões simuladas (O' Sullivan, & Schmith, 2003).

Outro tipo de critério, envolvendo a fisiopatologia da lesão e também recomendado pelo Ministério da Saúde é o Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). O escore ASPECTS (Figura 2) subdivide o território da ACM em 10 regiões padronizadas avaliadas em 2 cortes da TC de crânio: na altura do tálamo e núcleos da base e o próximo corte logo acima dos núcleos da base. Cada área de hipodensidade precoce na TC sem contraste diminui 1 ponto no escore. Uma TC normal tem escore ASPECTS de 10. Um escore zero indica isquemia difusa em todo o território da artéria cerebral média. Pacientes com Escore ASPECTS  $\leq 7$  tem um risco maior de transformação (Fábio, 2009).

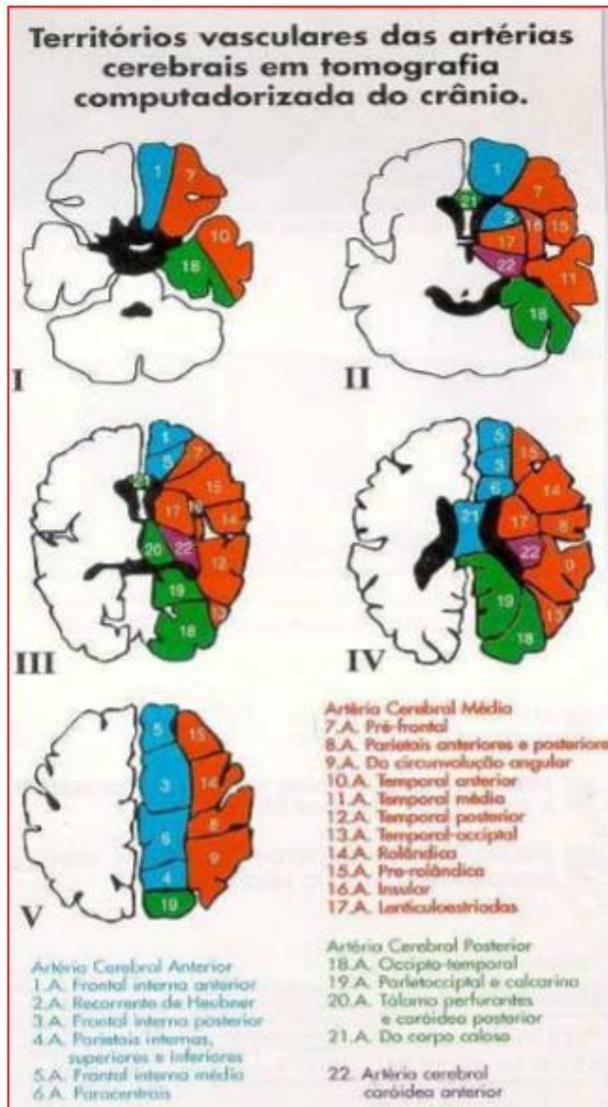


Figura 2. Áreas utilizadas para classificação segundo escores do ASPECTS. Adaptado de “Rotinas no AVC – Pré-Hospitalar e Hospitalar”, de S. Fábio, 2009, Ministério da Saúde, São Paulo: Universidade de São Paulo.

## I. 8. Tratamento

Vale salientar que, no âmbito da reabilitação, existem fatos que comprovam a necessidade de existir uma indissociável relação entre as áreas cognitivas e funcionais dos pacientes, uma vez que, uma série de evidências aponta o nível cognitivo do paciente como sendo fator preditivo para sua independência funcional (Ozdemir et al., 2001). Um tratamento adequado é fundamental para o profissional prever seqüelas funcionais,

planejar os recursos a serem utilizados, calcular as exigências de cuidados (dependência) e identificar as mudanças no estado funcional ao longo do tempo.

### **I. 8. 1. Terapias Físicas**

#### **I. 8. 1. 1. Fisioterapia Convencional**

Apesar das técnicas fisioterapêuticas convencionais serem empregadas há vários anos na prática clínica (como adjuvantes ou não) é difícil mensurar o quanto (tamanho do efeito) estas técnicas são úteis no tratamento do AVC, por várias razões metodológicas. Dentre elas, pode-se destacar a heterogeneidade das diversas modalidades, a dificuldade da padronização de um grupo “ativo” e um de fisioterapia “simulada” e a heterogeneidade do efeito terapêutico (variável ou flutuante).

As técnicas mais conhecidas, como Bobath e Kabat, requerem alto nível de treinamento de seus aplicadores, sincronia entre o tempo preciso e a execução das manobras, além do resultado depender de características individuais, tais como adequação do nível de força, posicionamento e amplitude articular desenvolvida, que podem ser produzidas com variabilidade de um aplicador para outro. Tais fatores não invalidam sua execução, contudo, dificultam sua replicabilidade em ensaios clínicos controlados, que requeiram protocolos padronizados.

Uma metanálise publicada na database Cochrane analisou 11 estudos que tratavam de técnicas fisioterapêuticas empregadas na reabilitação pós-AVC. Embora os autores concordem que a fisioterapia é uma peça chave da reabilitação, as conclusões do estudo apontam que não foi possível mensurar qual técnica seria mais eficaz que a outra, tendo sido recomendado que futuras pesquisas devem se concentrar em investigar a eficácia de técnicas claramente descritas e tratamentos padronizados para as tarefas desenvolvidas (Pollock et al., 2007).

Uma revisão sistemática, que analisou ensaios controlados e aleatorizados sobre o tratamento de várias terapias envolvendo membros superiores após AVC, aponta que há limitação, em termos de comprovação científica, dos benefícios de terapias convencionais como alongamento, exercícios passivos e mobilização. As falhas metodológicas envolvendo estes procedimentos, segundo o autores, não deixam claro o quanto de terapia deve ser fornecido, quem deve fornecê-la e como os pacientes devem ser orientados para que os ganhos funcionais sejam maximizados (Winter et al., 2011).

Os terapeutas muitas vezes procuram provas relativas a abordagens globais para o acidente vascular cerebral, em vez de buscar descrições de intervenções específicas,

acompanhadas das evidências para apoiá-las. A avaliação e aplicação de tais provas, bem como a replicação da pesquisa, é repleta de dificuldades devido a pobres descrições e documentação do conteúdo real da terapia a ser investigada (Pollock et al., 2007).

### **I. 7. 1. 2. Terapia de Restrição e Indução ao Movimento**

A Terapia de Restrição e Indução do Movimento (TRIM), ou Terapia do Uso Forçado, propõe recuperar a função do Membro Superior (MS) parético por meio de tratamento padronizado e sistemático, efetivado de forma intensiva. O protocolo tradicional submete o paciente a tratamento durante duas semanas consecutivas (10 sessões), com 6 horas diárias de prática supervisionada no membro lesado associado ao uso de restrição, por meio de luva ou tipóia do Membro Superior (MS) não parético durante 90% do período de vigília, forçando o uso do membro afetado (Mattos & Veríssimo, 2013).

Segundo estudos encontrados na literatura, técnicas utilizadas na recuperação neurológica como o Conceito Neuroevolutivo Bobath e a Facilitação Neuromuscular Proprioceptiva, apresentam melhora da função do MS parético em pacientes com sequelas motoras decorrentes de AVC. No entanto, a TRIM é uma técnica que tem contribuído para esclarecer as possíveis teorias de recuperação neurológica, sendo eficaz no tratamento adjunto da reabilitação convencional (Sousa et al., 2012).

No que diz respeito aos mecanismos que conduzem à melhora funcional do membro parético através da TRIM, podem existir dois possíveis mecanismos: um, explicando a superação do “não-uso aprendido”, que é aquele que se desenvolve nos estágios iniciais pós-AVE e é o aprendizado do paciente em não usar o braço parético pela dificuldade de movimentá-lo, e outro que se refere à indução de uma reorganização cortical. Neste sentido, a TRIM possivelmente conduz à neuroplasticidade de várias formas ainda não bem definidas, entre elas, a formação de várias conexões anatômicas por meio de brotamentos neuronais; aumento da eficácia sináptica das conexões existentes ou, ainda, ao recrutamento de um grande número de neurônios na inervação da extremidade afetada adjacentes àqueles envolvidos antes da lesão (Brol, Bortolo & Magagnin, 2009).

A maioria dos recentes tratamentos desenvolvidos para assistir os pacientes após AVC, tal como a TRIM, incentiva atividades que envolvam atividades de vida diária, como requisito para evolução funcional. Estas são as recomendações de consenso na literatura, uma vez que este tipo de técnica tem mostrado evidências de bons resultados

terapêuticos, em termos de aperfeiçoamento e destreza, necessária para execução das atividades durante a rotina dos pacientes (Barzel et al., 2013).

Um recente ensaio clínico controlado e randomizado analisou a eficácia da TRIM em um grupo de 44 pacientes após AVC comparados a um grupo controle. Os dados obtidos mostraram um efeito significativo no grupo tratado com TRIM ( $p=0,00$ ), contudo os autores apontam a necessidade de estudos que avaliem estes benefícios em longo prazo (Singh & Pradham, 2013).

## **I. 8. 2. Terapias Biológicas**

### **I. 8. 2. 1. Eletroconvulsoterapia**

A Eletroconvulsoterapia (ECT) é um método amplamente utilizado no tratamento de vários transtornos psiquiátricos. As suas principais limitações são decorrentes da deflexão que sofre o estímulo elétrico como consequência da resistência oferecida pela calota craniana e pelo tecido que a envolve. Para atravessar esta resistência e atingir o tecido cerebral, é necessário que se utilize uma carga elétrica relativamente alta. Como consequência, a estimulação é dolorosa (pelo estímulo de receptores de dor no escalpe), especialmente se não se consegue atingir o limiar convulsígeno (caso este seja atingido, ocorre uma amnésia retrógrada na qual o paciente não se recorda da dor do estímulo). Por este motivo, há necessidade de uma indução anestésica geral de curta duração para a sua aplicação. Pelo mesmo motivo, o estímulo é pouco localizado, limitando a sua utilização em estudos de neurofisiologia (Rosa et al., 2004a).

Ao longo dos anos houve uma evolução muito grande na técnica de aplicação da ECT, incluindo a utilização de anestesia geral breve, refinamentos nos parâmetros elétricos utilizados, a introdução da ECT unilateral e um melhor controle da carga individual e da duração de cada crise. A única grande limitação da ECT é a pouca capacidade de se localizar a estimulação. Mesmo com a estimulação unilateral, a corrente não é focal, mas difusa e profunda no tecido cerebral. O principal motivo para isso é a resistência que a calota craniana oferece à passagem do estímulo elétrico, sendo necessárias cargas altas para que se atinja o limiar convulsígeno. Como consequência, os efeitos colaterais cognitivos (amnésia, confusão pós-ictal) são a principal limitação para o uso da ECT na atualidade (Rosa et al, 2004b).

Contudo, a eletroconvulsoterapia pode ser interessante quando há comorbidade com depressão e, principalmente, risco de suicídio, não sendo indicada para sintomas obsessivo-compulsivos isolados dos sintomas depressivos (Shavitt et al., 2001).

Há relatos de estudos com aplicações em pacientes após AVC com problemas psiquiátricos associados. Contudo, os trabalhos apontam a possibilidade de importantes efeitos colaterais e a ausência de estudos sistemáticos com grupos controlados (Terroni, 2009).

### **I. 8. 2. 2. Estimulação Magnética Transcraniana**

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cerebral que funciona a partir do posicionamento de uma bobina sobre o crânio do sujeito alvo no local correspondente à região cortical de interesse. As primeiras publicações indexadas no Medline em EMT são de 1987 e recentemente o interesse pela técnica tem aumentado em virtude de vários experimentos com resultados satisfatórios (Sasaki et al., 2011; Cavenaghi et al., 2013).

Não existem ainda tratamentos satisfatórios para a maior parte das doenças neurológicas. Após uma lesão estrutural do cérebro, como, por exemplo, após um AVC ou doença de Parkinson, a função da área acometida é permanentemente afetada e pouco pode ser feito para readquirir a habilidade que foi perdida. Os medicamentos capazes de interferir com a atividade cerebral o fazem de uma maneira difusa. A EMT entretanto, é um tratamento não invasivo capaz de modular a atividade cortical em uma área focal. Portanto, esse tratamento é capaz de corrigir os mecanismos de adaptação patológicos que se seguem após lesões cerebrais (Fregni & Marcolin, 2004).

Um ponto importante sobre a EMT diz respeito aos efeitos adversos. Embora seja consenso de que se trata de terapia segura, alguns efeitos colaterais são percebidos pelos pacientes, como irritação e dor, além de espasmos motores. Há relato de efeito agudo grave como crise convulsiva, porém tal efeito possivelmente estava associado a altas intensidades aplicadas no estudo (Klein et al., 1999).

Em contrapartida, a ETCC, também pode provocar vermelhidão tecidual, mas não há relatos de espasmos ou sensação dolorosa (Fregni, Boggio & Brunoni, 2011). Dessa forma, a seguir, são apresentadas as especificações desta técnica, com detalhamento relacionado ao histórico, características técnicas e estudos relacionados ao AVC.

## **II. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua**

### **II. 1. Histórico**

O registros iniciais de estudos envolvendo neuromodulação remotam entre os anos 43-48 antes de Cristo, onde cientistas descobriram que peixes elétricos, quando colocados sob a cabeça de pacientes, produziam torpor, provocando analgesia e alívio dos sintomas. Aliado a isso, verificaram que, se o peixe fosse proveniente de água salgada, a solução salina resultava em baixa resistência à corrente elétrica (Okano et al., 2013).

Através destas descobertas, muitos estudos aplicaram o uso da corrente elétrica como estratégia terapêutica. Dentre eles, pode-se destacar o trabalho de Giovanni Aldini, que em 1802, realizou aplicação de eletricidade sobre os rostos de pessoas mortas por enforcamento. Ele observou que estas aplicações provocavam contrações musculares, concluindo que a superfície do córtex seria excitável. Embora, tais experimentos demonstrem que, na verdade, o efeito observado seria resultante da estimulação do nervo facial, e não propriamente da região cortical, seus achados foram um marco importante na história estimulação elétrica aplicada sobre humanos (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2011).

Posteriormente, outros estudos alcançaram resultados nesta área, como o de Galvani, que descobriu a corrente galvânica utilizada até hoje com propósitos terapêuticos, e Volta, criador da pilha voltaica, que descobriu diferentes efeitos fisiológicos do estímulo elétrico (Priori et al., 1998).

Já em meados de 1845 e 1850, Mateucci e Bois-Heymond desenvolveram técnicas revolucionárias para a época, onde utilizaram estimulação com pulsos de curta duração e intensidade controlada, por meio do deslocamento da corrente por uma bobina através de um campo magnético (Lima, 2013).

Até meados do século XX, os principais trabalhos envolvendo estimulação cerebral restringiam-se a explorar o córtex cerebral. Dessa forma os estudos de estimulação elétrica se limitaram às técnicas invasivas, intraoperatórias (Lima, 2013).

Após crescentes avanços nesta área, um aparelho mais moderno foi desenvolvido em 1985, por Baker, através do qual havia a indução de pulsos eletromagnéticos capazes de excitar o córtex motor, gerando movimentos involuntários de partes do corpo correspondentes à região estimulada. Este procedimento era não invasivo e, ao contrário da eletroconvulsoterapia, aplicado de maneira focal e controlada. Inicialmente a EMT desenvolvida por Baker tinha como propósito de ser uma ferramenta diagnóstica,

estudando a condução motora de pacientes com lesões neurológicas, como a esclerose múltipla, empregando pulsos únicos (Gomes, 2012).

Para promoção de seus feitos, a EMT necessita de um mecanismo de refrigeração após o aquecimento da bobina, quando utilizada em altas frequências, o que gera um alto custo de manutenção (Wagner et al., 2007). Outro ponto importante sobre a EMT diz respeito aos efeitos adversos. Embora seja consenso de que se trata de terapia segura, alguns efeitos colaterais são percebidos pelos pacientes, como irritação e dor, além de espasmos motores. Há relato de efeito agudo grave como crise convulsiva, porém tal efeito possivelmente estava associado a altas intensidades aplicadas no estudo (Klein et al., 1999). Além do custo elevado, o aparelho possui dimensões consideráveis, o que dificulta sua portabilidade, como também requer treinamento especializado para sua manipulação (Theodore et al., 2002).

Em contrapartida, em 1998, Priori et al. desenvolveram uma ferramenta mais simples e menos dispendiosa, capaz de excitar o córtex motor humano após aplicação de estimulação positiva (ânodo) alternada com uma negativa (cátodo), denominada de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Esta ferramenta, como aplicada atualmente, foi introduzida por Paulus e Nitsche, que demonstraram o efeito polaridade dependente da ETCC sobre a excitabilidade cortical motora de pessoas saudáveis (Nitsche et al., 2003).

Desde então, a ETCC tem sido empregada como ferramenta terapêutica capaz de melhorar habilidades cognitivas e funcionais, de pacientes com diferentes tipos de transtornos, tais como, fibromialgia, acidente vascular cerebral, parkinson, enxaqueca, distúrbios da linguagem e aprendizado (Plow et al., 2013).

## **II. 2. Parâmetros Técnicos**

O equipamento de ETCC é bastante simples e portátil, composto por quatro componentes principais: dois eletrodos (ânodo e cátodo), um aperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), um potenciômetro (controlador da tensão entre os eletrodos) e um jogo de baterias.

Os aparelhos utilizados em pesquisa apresentam a opção de produzir corrente ativa ou simulada (permitindo o uso de placebo). Dessa forma, a corrente atinge uma rampa de subida até atingir a intensidade desejada, quando perdura pelo tempo programado pelo pesquisador e, antes do término, percorre uma rampa de descida gradual (as taxas das rampas de subida e descida, geralmente, variam na ordem de

100 $\mu$ A/segundo. No caso, da aplicação simulada, os protocolos geralmente envolvem uma estimulação que perdura por apenas 20-30 segundos e o aparelho é desligado, deixando de emitir corrente. Em alguns casos, há equipamentos cujo amperímetro permanece ligado, emitindo sinalizações no visor. Desse modo, o paciente experencia sensações semelhantes ao grupo experimental, porém não é estimulado (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2011).

Há dispersão de aproximadamente 50% da corrente elétrica que atinge o cérebro, devido a barreiras como pele, calota craniana e líquor (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2011). Os efeitos da ETCC são dependentes das características e posicionamento do eletrodo, densidade da corrente, da direção e intensidade do fluxo elétrico, duração da estimulação, bem como do número e intervalo entre as sessões.

### **II. 2. 1. Posicionamento e tamanho dos eletrodos**

Em termos do posicionamento do eletrodo, a decisão dependerá da área que se deseja modular e do efeito desejado (excitatório ou inibitório). A maioria dos estudos, segue o sistema 10/20 da classificação internacional de Eletroencefalograma (EEG). As montagens poderão ser unipolar ou bipolar. Na primeira, apenas um dos eletrodos permanece na cabeça do paciente (posição cefálica), enquanto o outro é colocado em outra parte do corpo, posição extracefálica (por exemplo, na região do deltóide). As duas opções trazem considerações específicas, uma vez que no posicionamento cefálico, deve-se ter em conta que o eletrodo de referência não é totalmente livre de corrente, podendo gerar efeitos na região onde está posicionado. Já na montagem extracefálica, alguns pesquisadores sugerem que pode haver um desvio de corrente (*shunt*) através da pele ou líquor (Moliadze et al., 2010). O tamanho de eletrodo mais utilizado é o modelo de 25 ou 35 cm<sup>2</sup> (5 x 7 cm<sup>2</sup>), o que não impede que outros padrões sejam utilizados com o intuito de focalizar os efeitos da corrente aplicada sobre o córtex, uma vez que o aumento da área do eletrodo, reduz a densidade da corrente (Brunoni, 2012).

### **II. 2. 2. Densidade da corrente**

É determinada pelo quociente entre a força da corrente e o tamanho do eletrodo. Vários trabalhos apontam que densidades mais elevadas produzem efeitos corticais mais significativos. Contudo, um aumento na densidade provoca elevação da percepção de estímulos dolorosos, afetando diferentes populações de neurônios; dessa forma,

recomenda-se o aumento da duração da estimulação e não da densidade da corrente para prolongar os efeitos da ETCC (Berlim et al., 2009).

### **II. 2. 3. Intensidade da Corrente**

Da mesma forma que o aumento da densidade da corrente pode provocar o aumento de sensações dolorosas, a elevação da intensidade da corrente, por atingir um maior número de populações neuronais, poderá resultar nos mesmos efeitos desconfortáveis para o paciente. Assim, a maioria dos ensaios clínicos emprega valores de intensidade de 1-2mA, apresentando resultados positivos em diferentes tipos de afecções (Brunoni, 2012).

O fluxo de corrente do cátodo para o ânodo é desviado através do escalpo e move-se em direção ao córtex cerebral, levando a um aumento ou a uma diminuição da excitabilidade cortical que depende da polaridade da estimulação (geralmente, o ânodo aumenta a excitabilidade cortical e o cátodo diminui).

### **II. 2. 4. Sessões de estimulação**

Embora o número máximo de sessões ainda não tenha sido estabelecido, caso o objetivo seja induzir mudanças na função cortical, sessões diárias podem ser adequadas. Contudo, pode existir um efeito cumulativo, devendo ser observada a necessidade de um intervalo seguro para evitar efeitos adversos em longo prazo.

Monte-Silva et al. observaram que ao se aplicar uma sessão adicional de ETCC durante 60 minutos após a primeira sessão, os efeitos decorrentes são mais prolongados se comparados ao efeito de uma sessão ou duas sessões consecutivas. Já uma sessão extra aplicada após 3 horas da primeira sessão não apresentou nenhum efeito cumulativo. Dessa forma, o intervalo torna-se uma variável importante que deverá ser avaliada de acordo com o protocolo aplicado (Fregni, Boggio & Brunoni, 2012).

Sessões curtas de ETCC também parecem apresentar efeitos positivos. Javadi, Chang e Walsh (2011) investigaram os efeitos da ETCC de curta duração (1,6 segundos para cada teste) sobre o desempenho da memória, e se estes efeitos estariam associados ao momento da aplicação (antes ou depois do teste). A prova a que foram submetidos os 13 participantes saudáveis consistia em memorizar palavras sob estimulação anódica e catódica, separadamente, no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. A estimulação anódica precoce (durante a apresentação de um texto) resultou em uma melhor precisão e velocidade, quando comparada à estimulação anódica tardia (após a apresentação da

palavra que deveria ser memorizada) ou condições de não-estimulação. Já a catódica precoce trouxe pior desempenho, em comparação à estimulação catódica tardia ou condições de não-estimulação. Dessa forma, os dados sugerem que, a depender do período e tipo de estimulação, sessões de curta duração podem modular o desempenho.

### **II. 3. Mecanismos de ação**

A corrente característica da ETCC é de baixa intensidade, com fluxo direto e contínuo. Este padrão de eletricidade é capaz de modular a atividade cortical, sem contudo, agir diretamente sobre os neurônios. Esta é uma das várias vantagens desta técnica: uma vez que os neurônios não são afetados diretamente, minimizam-se os efeitos adversos, ao contrário do que ocorre com a eletroconvulsoterapia.

Ela é polaridade dependente, onde a estimulação anódica geralmente aumenta a excitabilidade cortical e a catódica resulta em efeitos opostos. Nitsche et al. (2003) verificaram que estes seriam os efeitos modulatórios da corrente, a qual também apresentava efeitos neuroplásticos, pós-estimulatórios. Quanto a estes últimos, verificaram que, em estimulações catódicas prolongadas de cinco, sete e nove minutos, utilizando uma corrente de 1mA, os efeitos das estimulações mais curtas, de cinco e sete minutos, perduraram por apenas 10 minutos e aquela mais prolongada, de 9 minutos, teve seus efeitos estendidos por até 60 minutos. Ao ser aplicada por um tempo mais prolongado, 13 minutos, foram observados efeitos por mais de uma hora (90 minutos).

Estes mesmos autores verificaram os efeitos pós-estimulatórios decorrentes de estimulações catódicas mais prolongadas de cinco, sete e nove minutos, usando uma corrente de 1 mA. Eles mostraram que, apesar dos efeitos das estimulações de cinco a sete minutos persistirem por apenas 10 minutos após o término da estimulação, a corrente aplicada por nove minutos gerou efeitos pós-estimulatórios por até 60 minutos. Em outro estudo os autores demonstraram que tanto a estimulação anódica quanto catódica, quando aplicadas por 13 minutos, gerava efeitos pós-estimulatórios por 90 minutos (Nitsche et al., 2003).

Pesquisadores verificaram que, ao ser aplicada concomitantemente com drogas bloqueadoras dos canais de sódio e cálcio, ocorre inibição dos efeitos decorrentes da estimulação anódica, enquanto que, quando associada a drogas agonistas e antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ou moduladores de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) não houve interferência nestes efeitos provocados pela

corrente. Dessa forma, verificou-se que os efeitos agudos variam de acordo com o estado de polarização da membrana neuronal (Brunoni, 2012).

Nitsche e Paulus (2000) verificaram o envolvimento dos receptores NMDA na plasticidade neural, tanto na estimulação anódica, como catódica, o que seria um indicativo do papel destes receptores na manutenção dos efeitos ao longo do tempo, visto que é conhecido o papel destes receptores na plasticidade cortical, a exemplo da potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTP).

Contudo, embora a plasticidade seja um fator prognóstico positivo, plasticidade ilimitada poderia desestabilizar as redes neuronais, desse modo mecanismos homeostáticos têm sido propostos para controlar as modificações de redes desequilibradas. Efeitos da ETCC podem ser associados a uma ferramenta denominada *paired associative stimulation* (PAS), uma combinação empregada para induzir mudanças específicas de sinapse e, conseqüentemente, provocar modificações de neuroplasticidade. Ela induz plasticidade pela ativação simultânea de neurônios intracorticais ativados por estimulação do córtex motor e outra população de neurônios ativados pela estimulação periférica somatossensorial. Com essa seletividade, pode-se refletir as bases neurofisiológicas dos processos de aprendizagem (Stefan et al, 2002).

Em um estudo desenvolvido para investigar o impacto da atividade do córtex motor de fundo sobre a plasticidade associativa, pesquisadores buscaram, inicialmente, protocolos PAS que resultassem em aumento de excitabilidade de curta ou longa duração. Em seguida, a ETCC foi aplicada antes da PAS, onde foi observado que a corrente anódica impulsionou a eficácia da PAS, enquanto que a catódica, diminuiu esta eficiência; ou seja, a atividade de fundo anterior não influenciou a plasticidade associativa homeostática. Já quando a ETCC foi aplicada simultaneamente à PAS, agora em acordância com os papéis homeostáticos da neuroplasticidade, diminuição da atividade de fundo resultou em uma prolongada excitabilidade aumentada pela PAS, enquanto que o aumento da atividade de fundo, produziu efeitos opostos. Dessa forma, os pesquisadores sugerem que a atividade de fundo pode influenciar a plasticidade associativa, o que pode ser importante no desenvolvimento de protocolos de estimulação envolvendo indução da plasticidade (Nitsche et al., 2007).

A atividade GABAérgica também parece estar relacionada à estimulação neuronal. Stagg et al. (2011) verificaram que houve uma correlação positiva entre a os efeitos da ETCC, no córtex motor primário (M1), na redução da atividade dos receptores GABA e uma conseqüente alteração no grau de aprendizagem motora, de modo que os

indivíduos que demonstraram uma maior inibição dos receptores GABAérgicos, após estimulação anódica em M1, também apresentaram aprendizagem mais rápida de curto prazo. Estes resultados estão em consonância com a hipótese de que a plasticidade LTP dentro do neocórtex é criticamente dependente da modulação GABA (Stagg et al., 2011).

Além destes efeitos, há estudos que apontam que a ETCC pode não estar apenas associada às alterações no potencial de membrana neuronal, apresentando indícios de que este tipo de estimulação poderia resultar em alteração na conformação das proteínas transmembrana, aumento do nível intracelular de cálcio e expressão gênica precoce (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012).

#### **II. 4. Estudos de neuroimagem**

Os efeitos da ETCC foram também confirmados em vários estudos envolvendo neuroimagem. Uma abordagem recente é usar a espectroscopia por ressonância magnética para examinar os efeitos da ETCC nos marcadores neuronais. Clark et al. (2011) realizaram um estudo para verificar os mecanismos neuronais através do qual a ETCC influencia a aprendizagem. Por meio de mensuração das concentrações de metabólitos do cérebro usando espectroscopia de prótons por ressonância magnética, foi constatado que houve um aumento de glutamato e glutamina sob o eletrodo anódico da ETCC, aplicada no córtex parietal, com intensidade de 2,0 mA, por 30 minutos. Uma hipótese é que a ETCC anódica conduz a um aumento da atividade metabólica no cérebro, o que melhora os processos cognitivos e de memória.

Uma outra técnica de neuroimagem, *arterial spin labeling* (ASL), método não invasivo que permite avaliar quantitativamente o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr), tem sido empregada para avaliar os efeitos agudos e tardios da ETCC. Zheng et al. (2011) utilizou este método em 14 voluntários saudáveis, variando a polaridade (anódica e cátodica), bem como a intensidade da corrente (0,8-2,0 mA). O ânodo foi posicionado no córtex motor direito e o cátodo na região supra-orbital contralateral. A estimulação anódica induziu um aumento significativo do FSCr durante e após a estimulação. Já a catódica induziu um aumento menor durante a estimulação e uma redução contínua no período pós-estimulação. Foi verificado também que a ETCC não modula apenas a atividade na região subjacente à área estimulada, como também uma rede de regiões corticais que são funcionalmente relacionadas com o local onde o eletrodo se encontra posicionado.

Embora apresente resultados mais discretos, os estudos iniciais com ressonância magnética funcional (fMRI) também confirmam os efeitos neuromodulatórios da ETCC (Baudewig et al., 2001). Antal et al. (2014) compararam efeitos da ETCC anódica e catódica, sobre a atividade cerebral de 20 indivíduos saudáveis, associados à resposta BOLD (*blood oxygenation level dependent*). Na região motora primária não foram observadas alterações, nem com estimulação anódica, nem catódica. Contudo, ETCC anódica resultou em uma diminuição na resposta BOLD na área motora suplementar (a estimulação catódica não produziu efeitos nesta região, embora uma tendência também para diminuição tenha sido observada).

Estudos mais recentes, com aplicação da ETCC dentro do scanner (por meio de aparelhos de ressonância magnética compatíveis) permitem avaliar simultaneamente quais e onde ocorrem as mudanças decorrentes da estimulação cortical (Meinzer et al., 2014). No entanto, a passagem de corrente através do corpo pode interferir na detecção da resposta BOLD. Para testar estas interferências, Antal et al. (2014) avaliaram a sequência eco-planar (EPI) durante ETCC e Estimulação por Corrente Alternada Transcraniana (ECAT) em dois indivíduos post mortem. A ETCC induziu sinais tanto em estruturas superficiais, como profundas, com o sinal mais forte perto do líquido cefalorraquidiano e couro cabeludo. Já com a ECAT não foram observadas mudanças. Uma vez que estas regiões são, coincidentemente, induzidas por variações no campo magnético e apresentavam uma alta densidade, os autores sugerem que os estudos de fMRI devem considerar esta interferência potencial da confusão do fluxo de corrente, sendo indicados protocolos de imagem convencional para medir este fluxo durante aplicação de ETCC.

## **II. 5. Segurança**

Em referência aos parâmetros de segurança, é importante observar que a ETCC não deflagra diretamente potenciais de ação, mas altera o ambiente da rede neuronal, reduzindo ou elevando a taxa de disparo neuronal. Nos estudos atuais, geralmente o valor da carga de corrente varia entre 0,02857 a 0,05714 C/m<sup>2</sup> (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012), tendo sido reportado por Liebetanz et al. (2009) que estas poderiam ocorrer somente com valores de estimulação catódica acima de 100 A/m<sup>2</sup>, muito acima do que aplicado nos ensaios clínicos envolvendo seres humanos (densidades médias entre 0,4 a 0,8 A/m<sup>2</sup>) (Okano et al., 2013).

Um estudo recente desenvolvido por Hulshof et al. (2013) testou os limites de segurança da ETCC, utilizando ratos adultos da espécie Sprague-Dawley, acompanhados por medidas de EEG colocados cirurgicamente acima do córtex somatossensorial e córtex cerebelar (eletrodo de aterramento). Os animais foram expostos a diferentes intensidades de corrente (entre 2 e 31,8 A/m<sup>2</sup>), durante 20 minutos. Baixas intensidades não afetaram os padrões de EEG, que demonstraram alterações apenas com intensidades na ordem de 31,8 A/m<sup>2</sup>, ou seja, cerca de 40 vezes maior do que o aplicado em pacientes ou indivíduos saudáveis.

Poreiz et al. (2007) analisaram, através de revisão sistemática, os procedimentos com ETCC, tendo sido verificado que uma sensação de formigamento leve como efeito adverso mais comum relatado pelos pacientes (70,6%), seguida por fadiga moderada, sentida por 35,3% dos participantes, e uma sensação de coceira leve, ocorrendo em 30,4% dos casos. Episódios de dor de cabeça (11,8%), náusea (2,9%) e insônia (0,98%) foram relatados como episódios raros (Poreiz et al., 2007).

Uma preocupação quando se aplicam eletrodos na pele é com a possibilidade de queimaduras, por alteração na homeostase dérmica local (Loo et al., 2011). Contudo, em um estudo envolvendo um estudo de caso de paciente diagnosticado com vitiligo, Shiozawa et al. (2013) que foi submetido a 10 sessões diárias de ETCC sobre as áreas prejudicadas pela doença, não tendo sido observada nenhuma lesão dermatológica, tendo sido, contudo, empregados alguns procedimentos de segurança para garantir a integridade da pele (como controle de mudanças na temperatura).

Além disso, estudos funcionais e de neuroimagem demonstraram que a ETCC está associada à alteração local do fluxo sanguíneo, mas não está relacionada com edema ou distúrbios da barreira hemato-encefálica, o que garante a segurança do procedimento (Riberto, 2008).

Conforme apontam Bikson et al. (2009), no desenvolvimento de segurança para ETCC, algumas considerações biofísicas devem ser feitas. Em primeiro lugar, “se” e “qual” tipo de lesão é resultante da estimulação elétrica são questões totalmente dependentes do hardware e da forma da onda que é aplicada. Assim, embora se possa desenhar perspectivas gerais a partir de vários estudos, não é preciso, nem prudente determinar padrões de segurança rígidos para ETCC, a partir desses relatório. Além disso, a própria ETCC está vinculada a uma ampla diversidade de parâmetros (salinidade da esponja, configurações de eletrodos, forma da onda de subida/descida e intensidade), de tal modo que as normas de segurança podem seguir um protocolo específico. Em segundo

lugar, os efeitos prejudiciais da ETCC na pele e do cérebro não estão necessariamente ligados, e devem ser considerados de forma independente, tanto do ponto de vista do risco, como do comprometimento gerado. A dor aguda e dano ao tecido da pele podem ainda ser distinguidos, como deve ser com comprometimento cognitivo do cérebro versus fatores ligados ao dano tecidual.

## **II. 6. ETCC no AVC**

As bases neurobiológicas da recuperação funcional do AVC após neuroestimulação têm seu fundamento na teoria da competição interhemisférica que ocorre após a lesão vascular (Takeuchi & Izumi, 2012). Os efeitos polaridade-dependente, com estimulação anódica aumentando a excitabilidade cortical e a catódica diminuindo, foram avaliados por Nitsche et al. (2003), através da medição da curva de entrada e saída da corrente, bem como por meio do limiar motor. As medições foram realizadas com curtas sessões de ETCC para controlar efeitos cumulativos (aplicações de 4 segundos, 7, 9 e 13 minutos, com intensidade de 2 mA). A inclinação da curva de entrada e saída foi aumentada na estimulação anódica, a qual reduziu a inibição intracortical e promoveu facilitação após a sessão. Já a estimulação catódica reduziu a inclinação das curvas (entrada/saída) e reduziu a facilitação intracortical durante a aplicação da corrente e, adicionalmente, promoveu um aumento da inibição após sua administração. Assim, os efeitos percebidos durante a estimulação parecem estar associados a mudanças nos subliminares de repouso da membrana, que são capazes de modular a curva de entrada-saída. Em contrapartida, os efeitos pós-ETCC parecem ser devido a variações na inibição/facilitação intracortical, bem como à interações nas ondas-i, que são ondas córtico-espinais geradas pela estimulação do córtex motor e que, possivelmente, são controladas por circuitos intracorticais (ou seja, há interferências na atividade sináptica).

A aplicação de ETCC tem sido associada à aprendizagem motora, fator crucial no prognóstico dos pacientes afetados. Repetidas sessões de treino motor com aplicação de estimulação anódica sobre o córtex motor ipsilateral lesionado facilitam o aprendizado através de vários dias, por meio de um aumento nos processos de consolidação (Reis et al., 2009).

Na mesma perspectiva, a estimulação catódica pode ser aplicada, reduzindo a inibição excessiva provocada pelo hemisfério contralateral à lesão (Nitsche et al., 2003). Contudo, Bradnam et al. (2012) apontam que a efetividade desta estimulação dependerá do grau de incapacidade dos pacientes. Em um estudo que examinou os efeitos de ETCC

catódica na ativação proximal do membro superior parético de pacientes após AVC subcortical, foi verificado que, para pacientes com deficiência leve, a estimulação catódica pôde interferir com o controle do córtex motor primário ipsilesional ao nível da medula espinhal. Por outro lado, para pacientes com comprometimento severo, este controle foi diminuído, uma vez que a supressão provocada pela estimulação catódica pode reduzir o modelo de regulação compensatória para controle da musculatura parética proximal, que é característica destes pacientes.

Seguindo a teoria sobre inibição inter-hemisférica, poderia ser cogitado que a estimulação bihemisférica (anódica ipsilateralmente à lesão e catódica no hemisfério sadio) poderia ser mais eficaz por facilitar a plasticidade neural e induzir a recuperação motora após AVC (Lindenberg et al. 2010). Contudo, deve-se ter em conta que o membro superior saudável pode conduzir a melhoria na função das extremidades paréticas, o que corresponderia a uma transferência bilateral de habilidades motoras, provavelmente relacionada com atividades de neurônios-espelho, envolvidos na comunicação entre os hemisférios. A inibição funcional provida pela inibição catódica no hemisfério não afetado poderia prejudicar este mecanismo, limitando a recuperação da força manual e destreza (Fusco et al., 2014; Iosa et al., 2012).

Em um trabalho intitulado *the ABC of tDCS*, em que diferentes tipos de montagem (anódica, catódica e simulada) foram aplicadas em pacientes após AVC, constatou-se que tarefas envolvendo destreza manual necessitam de uma informação sensorial complexa e de uma integração sensório-motora para o desempenho adequado, sendo mais apropriado, neste contexto a estimulação do tipo anódica. Nestas tarefas, a ETCC catódica não se mostrou superior, apresentando um pequeno efeito em termos de força. Já a estimulação bipolar foi a menos eficaz, quando comparada aos outros tipos de corrente ativa, tanto anódica, quanto a catódica, aplicadas de maneira isolada (Fusco et al., 2013).

### **II. 6. 1. Alterações funcionais e neurobiológicas**

Após a lesão vascular, ocorrem modificações em diferentes regiões cerebrais, associadas a fatores como alterações na excitabilidade das membranas, modificações sinápticas atividade-dependente e formação de novas redes e/ou liberação de conexões pré-existentes. Desse modo, um sistema compensatório tentará restaurar o equilíbrio perdido e circuitos paralelos poderão ser ativados, fornecendo uma via alternativa de comunicação com os motoneurônios espinhais. Este circuitos podem ter origem no córtex

motor primário, córtex pré-motor, área motora suplementar, além do cerebelo e gânglios basais (Teixeira-Salmella et al., 2008).

Dessa maneira, constata-se que as alterações estruturais corroboram o racional teórico do uso de ETCC no AVC, visto que há correspondência direta entre as alterações funcionais e as áreas estimuladas. Em uma recente meta-análise, Butler et al. (2013) avaliou os efeitos terapêuticos da estimulação no córtex motor primário, incluindo 8 ensaios-clínicos, randomizados, placebo-controlados. De acordo com os dados obtidos, a ETCC demonstrou um efeito benéfico sobre a função motora de membros superiores paréticos. No entanto, os autores concluíram que o pequeno tamanho da amostra dos estudos publicados envolvendo ETCC e AVC é uma grande limitação, devendo existir um esforço de padronização nas variáveis para uma compreensão mais acurada sobre a recuperação dos pacientes.

Uma medida utilizada em estudos para analisar a excitabilidade cortical é a média de amplitude do potencial motor evocado. Em uma metanálise envolvendo estudos prospectivos, cujo desfecho primário referia-se a amplitude de PME e/ou função motora em indivíduos saudáveis e pacientes após AVC, os autores concluíram que há uma forte evidência de que recuperação motora e reaprendizagem motora pode ser maximizada pela ETCC, sendo esta técnica responsável não apenas por aumentos na excitabilidade cortical, como também promover o reestabelecimento da função (Bastani & Jaberzadeh, 2012).

Em uma revisão realizada por Raffin e Siebner (2014), abordando aspectos relacionados à estimulação transcraniana cerebral para promoção da recuperação funcional após AVC, os autores apresentam uma consideração complementar sobre os efeitos terapêuticos da estimulação cerebral não invasiva para aumentar o nível de ruído nos sistemas neurais simulados envolvendo ressonância estocástica. A ressonância estocástica refere-se ao fenômeno em que um pequeno aumento no ruído melhora o processamento do sinal em sistemas não lineares que lidam com pequenos sinais (ou seja, trabalham em um contexto de baixa relação sinal-ruído). Desse modo, a ressonância estocástica induzida por estimulação não invasiva poderia explicar os efeitos provocados pela ativação/inibição cortical. Este método também constitui um meio eficiente para influenciar as oscilações neuronais endógenas, podendo ser relevante para aplicação de terapias de estimulação cerebral, visto que este tipo de tratamento pode alterar a função cerebral por polarização de oscilações corticais e subcorticais córtico-endógenas.

## II. 6. 2. Associação com outras Terapias

Alguns estudos com ETCC incluem pacientes não assistidos por nenhuma intervenção ou por protocolos de tratamento não uniformizados (Rossi et al. 2013; Williams, Pascual-Leone & Fregni, 2010). Essa falta de controle pode trazer vieses, com variáveis de confusão na interpretação dos resultados, além do que inviabiliza a replicação de futuros estudos que possam confirmar ou refutar, de modo adequado, as hipóteses dos autores (Hodics, 2012). Tais abordagens podem ser consideradas inferiores, uma vez que a ETCC ativaría uma massa de circuitos, que não receberia feedback neuromuscular de maneira específica. Em vez disso, o treinamento motor padronizado, se acoplado com ETCC, pode orientar os processos de plasticidade em direção a um resultado funcional, um conceito já consagrado proposto por drogas neuroplásticas.

Neste sentido, os estudos que aplicam associação as ETCC a outras terapias, comportamentais ou farmacológicas, demonstram ganhos na recuperação da função após AVC. Um estudo envolvendo associação da ETCC com estimulação neuromuscular demonstrou que a junção das duas terapias promove maior ganho motor do que a aplicação de cada uma sozinha (Celnik et al., 2009). Edwards et al. (2009), em um trabalho que comparou a excitabilidade cortical de indivíduos com déficit motor residual pós-AVC verificou que houve uma maior amplitude do potencial motor evocado após a ETCC e esta melhora se manteve elevada, depois da terapia robótica. A persistência desses efeitos indica que o aprendizado motor e o programa de retraining podem co-existir com as mudanças na excitabilidade cortical provocadas pela ETCC, suportando o conceito de combinar estimulação cerebral com terapia física para promover recuperação após injúria cerebral.

Uma vez que a TRIM promoverá a recuperação através da inibição inter-hemisférica, a ETCC também pode induzir efeitos benéficos de modo focal, ativando circuitos neurais no hemisfério danificado (Bolognini et al., 2011, Plow et al., 2013).

Uma vez que os trabalhos que envolvem tanto a terapia com ETCC como com a TRIM mostram benefícios para os pacientes, como redução da incapacidade funcional, melhoria nas habilidades de vida diária, redução da espasticidade e aumento de força (Mark & Taub, 2004; Williams, Imamura & Fregni, 2009), aliado à carência de estudos envolvendo pacientes agudizados, o presente trabalho poderá elucidar se os efeitos destas modalidades terapêuticas, aplicadas em conjunto, proporcionarão recuperação das habilidades funcionais perdidas.

### **III. Desenho da Investigação**

#### **III. 1. Apresentação do Problema**

A terapêutica tradicional para o AVC inclui medicamentos e reabilitação física, sendo esta, geralmente, composta por protocolos variados, sem sistematização, o que dificulta sua replicabilidade (Plow et al., 2013). Neste sentido, novas modalidades terapêuticas vêm sendo desenvolvidas para acompanhamento dos pacientes com resultados promissores (Boratyn et al., 2013) Simis et al. (2013) conduziram um ensaio clínico, placebo-controlado, e verificaram que a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a ETCC podem provocar aumento da função motora da mão, quando comparadas à estimulação placebo. A TMS vem sendo utilizada em vários estudos para minimizar os danos funcionais, porém não é portátil e apresenta custo elevado. Em contrapartida, a ETCC oferece algumas vantagens quando comparada à TMS, sendo portátil, mais econômica e fácil de operar. Os efeitos são polaridade-dependente, levando a um aumento ou a uma diminuição da excitabilidade cortical (Hamilton, Meesing & Chateerjee, 2011).

De fato, alguns ensaios clínicos apontam efeitos positivos da intervenção envolvendo ETCC após AVC (Khedr et al., 2013; Madhavan, Weber, & Stinear, 2011), contudo, em geral, eles incluem pacientes apenas no estágio crônico, com lesões cerebrais em diferentes áreas e quadros de incapacidade variados, sendo a maioria assistida por protocolos de terapia física não uniformizados. Por exemplo, em uma revisão sistemática onde foram analisados 8 ensaios clínicos controlados envolvendo estimulação cerebral para reabilitação após AVC, os autores verificaram que a estimulação ativa, quer do córtex motor afetado ou não-afetado, induz a melhora significativa na função motora em comparação à estimulação placebo (Williams, Imamura & Fregni, 2009). No entanto, os autores ressaltam que os efeitos na maior parte destes estudos foram indexados como uma mudança na velocidade ou na força, não deixando claro se isto representaria um impacto clínico significativo ou melhora na qualidade de vida. Na mesma perspectiva, Bolognini et al. (2011) desenvolveram um ensaio clínico placebo-controlado, com o objetivo de investigar os efeitos neuropsicológicos e comportamentais da ETCC bihemisférica (estimulação catódica no hemisfério não-afetado e anódica no córtex acometido) combinada com um programa fisioterapêutico padronizado, denominado Terapia de Restrição e Indução ao Movimento (TRIM). Os dados demonstraram que a TRIM aplicada isoladamente parece eficaz apenas na modulação da excitabilidade cortical, não

sendo capaz de restabelecer o equilíbrio da inibição transcalosa. Já a ETCC bihemisférica, segundo os autores, poderia atingir este objetivo e promover maior recuperação funcional.

Por outro lado, não foram encontrados relatos de estudos de seguimento que avaliassem pacientes na fase sub-aguda submetidos à tratamento com ETCC e fisioterapia TRIM, com acompanhamento antes e após o procedimento de intervenção. Estudos dessa natureza nos ajudariam a elucidar os mecanismos de ação desta terapêutica nos estágios iniciais do AVC.

Em relação ao estágio da lesão, foram escolhidos pacientes na fase sub-aguda do AVC, principalmente por duas razões. A primeira refere-se à carência de estudos envolvendo pacientes neste estágio. Em uma revisão sistemática realizada para analisar o objetivo primário do nosso trabalho (atividades de vida diária e melhora da função) em pacientes tratado com ETCC pós-AVC, dos 15 estudos incluídos na análise, apenas 3 abarcavam pacientes no estágio agudo ou sub-agudo (Elsner et al., 2013) Em outra revisão sistemática, o panorama se repetiu: dos 15 estudos analisados, 10 envolviam pacientes no estágio crônico, 04 recrutaram pacientes no estágio agudo e 01 inseriu um misto de estágio crônico e sub-agudo de participantes (Marquez et al., 2013). A segunda razão reside no fato de que há evidências que comprovam relação entre melhora no prognóstico e o início precoce do tratamento (Sullivan, 2007). Paolucci et al. (2000) investigaram a relação entre a reabilitação aplicada precocemente e aquela executada meses após o AVC, analisando 145 pacientes; foram comparados os valores de três grupos de acordo com o início da terapia: precoce, nos primeiros 20 dias após AVC; médio, entre 21-40 dias; tardio, entre 41-60 dias. O grupo precoce obteve maior eficiência no tratamento do que os demais ( $p < 0,05$ ). O início da reabilitação nos primeiros 20 dias após a lesão foi associado a uma alta probabilidade de obter uma excelente resposta terapêutica (OR = 6,11; 95 % IC 95% = 2,03-18,36), e o correspondente início tardio a um risco similar de pior resposta (OR = 5,18; IC 95% = 1,07-25,00).

De acordo com Iosa et al. (2012), o primeiro período depois de um evento agudo é crucial para a recuperação e ocorrência da neuroplasticidade espontânea, da facilitação para o reparo neuropsicológico e da reorganização cortical. De fato, a maioria dos prejuízos motores e cognitivos acontecem antes dos seis meses da lesão, mesmo que seja possível uma recuperação até anos mais tarde.

Portanto, questões centrais persistem: a ETCC ativa apresenta resposta superior à corrente simulada e, se sim, qual o tamanho do efeito? Quais os efeitos adversos associados à terapia? O ganho funcional persiste ao longo do tempo?

Por sua relevância epidemiológica, além do potencial para a instalação de seqüelas, estudar a condição de sobreviventes de AVC reveste-se de importância, uma vez que se o diagnóstico e o tratamento são apenas da doença, a assistência pode não ser suficiente para que o indivíduo volte a interagir normalmente com o seu meio e a incluir-se socialmente.

### **III. 2. Objetivos**

#### **III. 2.1. Objetivo Geral**

Avaliar os efeitos terapêuticos da Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC) na independência funcional de pacientes no estágio sub-agudo após Acidente Vascular Cerebral (AVC).

#### **III. 2.2. Objetivos Específicos**

- Analisar e comparar os efeitos da ETCC ativa e simulada quanto à evolução do prognóstico funcional dos participantes no estágio sub-agudo pós-AVC;
- Identificar as alterações funcionais referentes à espasticidade, função dos membros superiores e atividade do membro acometido após AVC;
- Caracterizar aspectos relacionados à segurança, efeitos adversos, viabilidade e eficácia da ETCC no tratamento do AVC;
- Verificar o papel preditivo de fatores sócio-demográficos (idade, sexo e escolaridade) e clínicos (capacidade funcional, comorbidades, uso de medicamentos, hemisfério afetado) no desempenho funcional dos envolvidos.

### **III. 3. Hipóteses**

A partir dos objetivos propostos, são apresentadas as seguintes hipóteses:

1. A ETCC pode modular a atividade neuronal após Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Plow et al., 2013). Dessa forma, espera-se que:

1.a Os participantes que forem tratados com corrente ativa apresentarão melhor desempenho do que aqueles submetidos à sessões com terapia simulada;

1.b O maior desempenho observado no Grupo de ETCC ativa será verificado em todas as medidas de desfecho, relacionadas à independência funcional, espasticidade,

função de membros superiores e uso de membro parético, quando comparado aos escores alcançados pelo Grupo ETCC simulada.

2. A ETCC ativa é capaz de estimular modificações relacionadas à neuroplasticidade (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2011). Portanto, espera-se confirmar que:

2.a A melhora observada no grupo de ETCC ativa será mantida ao longo do tempo, mesmo após cessadas as sessões de neuroestimulação.

3. O tratamento com ETCC é seguro, eficaz, de fácil manipulação e resulta em poucos efeitos colaterais (Poreiz et al., 2007). Assim, buscamos constatar que:

3. a A aplicação da ETCC ativa resultará em mínimos efeitos adversos e nenhum efeito cognitivo deletério, tanto em momento imediato após a terapia, como no seguimento realizado no final do protocolo.

4. Fatores com sócio-demográficos e clínicos podem estar associados a um menor desempenho funcional após AVC (O'Sullivan, & Schmitz, 2003). Assim, espera-se verificar que:

4. a Características como idade, sexo e escolaridade, bem como apresentação clínica na linha de base relacionada à capacidade funcional, presença de comorbidades e ao uso de medicamentos serão aspectos preditivos da independência funcional aferida no final do tratamento.

## IV. MÉTODO

### IV. 1. Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, envolvendo pacientes no estágio sub-agudo após AVC submetidos a sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional e registrado na plataforma ClinicalTrials.org (NCT02156635).

A Figura 3 demonstra o desenho do estudo com as etapas de preparação, intervenção e seguimento dos participantes.

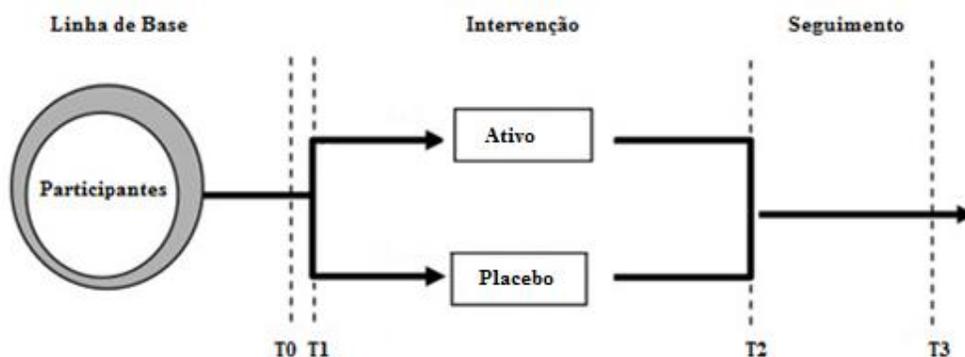


Figura 3. Desenho do Estudo. Nota. Ativo: Participantes que receberão estimulação ativa; Placebo: Participantes que receberão estimulação simulada; T0: Semana anterior à intervenção; T1: Início das sessões de estimulação; T2: Término das sessões de estimulação (duas semanas após o início do tratamento). T3: Equivalente a 01 mês depois da finalização da intervenção.

Vale salientar que foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials), conforme aponta Moher et al. (2010) e detalhado na Figura 4.

Seção e tópico do trabalho	Nº do item	Descritor
Título e <i>abstract</i>	1	Como os participantes foram alocados para as intervenções (ex.: alocação randomizada, randomizada ou designação randômica).
Introdução ( <i>Background</i> )	2	Explicação científica e explicação da razão biológica.
Métodos		
- Participantes	3	Critérios e elegibilidade para os participantes e o(s) local(is) onde os dados foram coletados.
- Intervenções	4	Detalhes precisos das intervenções pretendidas para cada grupo, como e quando elas foram realmente administradas.
- Objetivos	5	Objetivos específicos e hipóteses.
- Parâmetros	6	Definir claramente os parâmetros primários e secundários e, quando aplicável, qualquer método usado para aumentar a qualidade das mensurações (ex.: múltiplas observações, treinamento dos colaboradores).
- Tamanho da amostra	7	Como o tamanho da amostra foi determinado e, quando aplicáveis, explicação de qualquer análise interina e as regras para interrupção.
Randomização		
- Geração de seqüência	8	Método usado para gerar a seqüência de alocação randomizada, incluindo os detalhes de qualquer restrição (ex.: randomização em blocos, estratificação).
Ocultação da alocação	9	Método usado para implementar a seqüência de alocação da randomização (ex.: envelope com números ou central de telefone), esclarecendo se a alocação permaneceu oculta até as intervenções terem sido designadas.
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação, quem recrutou os pacientes para seus respectivos grupos.
Mascaramento (cego)	11	Se os participantes, aqueles que administraram as intervenções e aqueles que avaliaram os parâmetros estavam cegos ou não quanto à seleção dos grupos.
Métodos estatísticos	12	Métodos estatísticos usados para comparar os grupos quanto aos parâmetros primários, métodos de análises adicionais, tais como análise de subgrupos e análises ajustadas.
Resultados		
- Fluxo dos participantes	13	Fluxo dos participantes através de cada estágio (um diagrama é recomendado). Especificamente para cada grupo, deve ser relatado o número de participantes selecionados aleatoriamente que receberam o tratamento pretendido, que completaram o protocolo de estudo e analisados quanto ao parâmetro primário. Descrever os desvios deste protocolo, juntamente com as razões.
Recrutamento	14	Datas definindo os períodos de recrutamento e de seguimento.
Características basais	15	Características clínicas e demográficas basais de cada grupo.
Números analisados	16	Número de participantes (denominador) em cada grupo incluído em cada análise e se houve a intenção de tratar. Resultado em número absoluto, quando praticável (ex.: 10 de 20 e não 50%).
Resultados e estimativas	17	Para cada parâmetro primário ou secundário, um resumo dos resultados para cada grupo e o tamanho do efeito estimado e sua precisão (ex.: 95% de intervalo de confiança).
Análises auxiliares	18	Multiplicidade de observações por relato de qualquer outra análise realizada, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, incluindo as pré-especificadas e as exploratórias.
Eventos adversos	19	Todos os eventos adversos importantes ou efeitos colaterais em cada grupo de intervenção.
Discussão Interpretação	20	Interpretação dos resultados, levando-se em conta as hipóteses do estudo, forças de potencial viés ou imprecisão e os perigos associados à multiplicidade de análises e resultados.
Generalização	21	Generalização (validade externa) dos achados do estudo.
Evidência	22	Interpretação geral dos resultados no contexto da evidência corrente.
<b>Registro</b>	<b>23</b>	<b>Registro do nome e número do ensaio clínico</b>
<b>Protocolo</b>	<b>24</b>	<b>Local onde o protocolo completo do ensaio clínico pode ser encontrado</b>
<b>Financiamento</b>	<b>25</b>	<b>Recursos de financiamento e outros suportes, papel das fontes de financiamento</b>

*Figura 4.* Critérios estabelecidos pelo Consort, com os três últimos itens adicionados na última reunião em 2010 (grifo nosso). Adaptado de “A importância da qualidade dos estudos para a busca da melhor evidência”, de B. Reis et al., 2008, *Rev Bras Ortop.*, 43(6):209-16.

## **IV. 2. Caracterização da amostra**

### **IV. 2. 1. Cálculo Amostral**

O tamanho da amostra foi estimado com base em estudos anteriores que utilizaram grupos emparelhados de estimulação não invasiva com reabilitação (Dromerick, Edwards Hahn, 2000; Ochi et al., 2013; Williams, Imamura Fregni, 2009). Os cálculos de poder para determinar o número de participantes em cada grupo foram determinados em relação à expectativa de mudança no Índice de Barthel (IB), por ser comumente utilizado em estudos com ETCC em pacientes após AVC (Bolognini et al., 2011; Hsieh et al., 2007).

Conforme aponta Khedr et al. (2013), a melhora significativa esperada é um alcance de 10 pontos na média ( $\bar{x}$ ), com desvio-padrão (DP) equivalente a 7 pontos. Uma mudança clinicamente significativa, segundo Hsieh et al. (2007), foi estimada em 1.85 pontos, em um sistema de escore de 20 pontos, utilizando o IB em pacientes após AVC. Em uma escala de 100 pontos, como empregado em neste estudo, isto equivale a mais que 9 pontos. Dessa forma, um cálculo considerando como significativo o nível de  $p < 0.05$  e 90% de poder sugere que seriam necessários pelo menos 12 pacientes em cada grupo para detectar se a diferença encontrada corresponde ao efeito da ETCC ativa ou simulada.

Considerando a possibilidade de perdas amostrais ao longo do estudo (desistência, impossibilidade de continuar o tratamento, mortalidade), foram incluídos 20 pacientes por grupo, correspondendo a um total de 40 participantes.

### **IV. 2. 2. Recrutamento**

Foram selecionados os pacientes no estágio agudo atendidos no Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena (HETSHL), que se trata de um hospital de grande porte, voltado ao atendimento de pacientes da cidade de João Pessoa-PB e região metropolitana, recebendo periodicamente pacientes que sofreram AVC (Anexo 1).

Após realização da triagem, seguindo os critérios de elegibilidade para inserção na pesquisa, os participantes foram encaminhados ao Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) para realização das avaliações e intervenções.

A participação de todos ocorreu de forma voluntária através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), devidamente elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos. Este projeto foi submetido

à apreciação na Plataforma Brasil, e obteve certidão de aprovação do Comitê de Ética responsável pela avaliação (Nº 673635/14), conforme Anexo 2.

#### **IV. 2. 3. Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram: ambos os sexos; faixa etária entre 18 e 60 anos; diagnóstico de acidente vascular cerebral agudo, unilateral, não-recorrente, do tipo isquêmico (lacunar), definido pela International Classification of Diseases (ICD -10), através de Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética; acuidade visual normal ou corrigida; outorga de participação no estudo por meio de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A etiologia do AVC foi baseada, de acordo com a localização e fisiopatologia, baseados nos critérios do Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) e Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) criteria, na complementação dos testes diagnósticos (Adams et al., 1993; Bamford et al., 1987). Foi considerado estágio sub-agudo o tempo decorrido entre 01 a 03 meses após a injúria vascular (Elsner et al., 2014; Sullivan, 2007).

Os pacientes com quadro clínico e funcional graves foram excluídos, conforme os critérios de exclusão: a) escore entre 25-32 pontos na escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott et al., 1989) e Grau 5, conforme a Escala de Rankin (Haan et al., 1995); b) déficits cognitivos (escore abaixo de 24 pontos no Mini Exame de Estado Mental) (Shulman, 2006); c) incapacidade de realizar ativamente os movimentos de flexão de punho, extensão ativa metacarpofalangeana e interfalangeana de 10° e extensão de punho de 20°.

Além destes, foram aplicados os critérios de exclusão para utilização de estimulação cortical, tais como: a) uso de medicamentos moduladores da atividade do Sistema Nervoso Central; b) portadores de dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados; c) marcapasso cardíaco; d) convulsões; e) gestação; f) qualquer outra condição que possa limitar ou interferir no sistema sensorio-motor, como traumatismo crânio-encefálico, heminegligência, demência, depressão ou tumores.

O uso de medicamentos foi controlado ao longo do tratamento, sendo armazenados os dados a respeito do uso de analgésicos e da dose diária de adjuvantes como antiinflamatórios e relaxantes musculares.

### **IV. 3 Randomização e Blindagem**

Os participantes foram divididos em 02 grupos, cada um com 20 pacientes, totalizando 40 voluntários: Ativo – participantes que receberam corrente real; Placebo – participantes que receberam estimulação simulada.

Os participantes inseridos no estudo por meio dos critérios de elegibilidade foram alocados randomicamente, com permuta em blocos na taxa de 1:1. Foi utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização online ([www.random.org](http://www.random.org)). Foi empregada alocação oculta com envelopes sequenciais numerados, opacos e selados, de forma que o responsável pela alocação não teve contato com os pacientes, nem com o trabalho dos demais.

Todos examinadores foram cegos quanto ao tipo de tratamento que o paciente recebeu (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações que foram realizadas. A eficiência do mecanismo de mascaramento foi avaliada no momento da última entrevista com os pacientes, quando os mesmos foram questionados quanto às suas opiniões se o sistema produtor de corrente elétrica estava ligado ou desligado.

Todos os participantes receberam sessões de reabilitação física, cujos procedimentos serão detalhados mais adiante.

### **IV. 4. Atrito e Aderência**

Foi considerado atrito nas seguintes condições: a) duas faltas consecutivas ou até três faltas alternadas durante as sessões de tratamento; b) incapacidade de completar o pós-teste e seguimento; e c) desenvolvimento de alguma condição incapacitante para participação no estudo. Em relação a estratégias de aderência, até duas faltas não consecutivas foram compensadas na semana seguinte. Além disso, houve a oferta de horários flexíveis para recebimento da terapia, bem como contato direto, por meio de contato telefônico com os participantes, confirmando as datas de avaliações e reforçando a adesão ao tratamento.

### **IV. 5. Materiais**

#### **IV. 5. 1. Parâmetros de Estimulação**

Os eletrodos foram posicionados sobre a cabeça do participante, na área do córtex motor primário (posição C3 ou C4 de acordo com o sistema de EEG 10/20), sendo o ânodo posicionado sobre o hemisfério afetado e o cátodo (eletrodo de referência) sobre a região supra-orbital no hemisfério não-lesionado. A montagem e o protocolo de

intervenção seguiu estudos padronizados da literatura com resultados confirmados por pesquisadores de diversos países (Floel & Cohen, 2010; Geroin et al., 2011; Jo et al., 2009).

O protocolo utilizado foi de 20 minutos de estimulação, durante 10 dias (excluindo-se finais de semana). Foi utilizado o neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Foram utilizados eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A corrente aplicada foi de 2mA, sendo a densidade de corrente equivalente a 0,05 A/m<sup>2</sup>. O protocolo para estimulação placebo foi idêntico, porém o aparelho deixou de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira), porém, pelo curto período de estimulação, não são induzidos efeitos clínicos. A Figura 6 apresenta as ferramentas utilizadas para estimulação.



*Figura 5.* Kit utilizado para neuroestimulação, apresentando, em destaque, o aparelho, três tipos de eletrodos, os conectores do ânodo e catódo, as fichas elásticas para fixação dos eletrodos na cabeça. Adaptado de *Trans-Cranial*. 2014. Disponível em: <https://www.trans-cranial.com/>.

#### **IV. 5. 2. Terapia de Restrição e Indução do Movimento (TRIM)**

Todos os participantes da pesquisa foram submetidos à TRIM, que consiste em três componentes principais: concentrado de tarefas baseado na técnica de treinamento “*shaping*” por muitas horas por dia em um período de 2-3 semanas; técnicas de transferências para efetivar a generalização dos ganhos com o treinamento realizado no laboratório/clínica para a situação de vida cotidiana; restrição da extremidade menos afetada por uma meta de 90% das horas de vigília (Mark & Taub, 2004).

O protocolo tradicional estabelece como tempo ideal duas semanas de tratamento, com 6 horas de treinamento motor por dia. Contudo, com o aprimoramento e avanço das pesquisas nesta área, modalidades da terapia modificada, respeitando-se os princípios acima elencados, vêm sendo aplicadas, com referida melhora clínica (Kononen et al., 2012). Ensaios clínicos sugerem que a TRIM provê benefícios funcionais aos pacientes com aplicação de terapêutica inferior às 6 horas diárias do protocolo tradicional (Page, Levine & Leonard, 2005; Sterr et al., 2002).

Neste contexto, no presente estudo foi aplicado o protocolo de 3 horas diárias de treinamento motor supervisionado por um terapeuta, durante duas semanas, com restrição do membro não-afetado por 90% do tempo de vigília dos pacientes, conforme referendado em estudos prévios com pacientes após AVC (Boake et al., 2007; Grotta et al., 2004).

O treinamento motor englobou o uso do membro parético durante as atividades de vida diária, sendo membro sadio restringido por uma tipoia. O paciente foi encorajado a utilizar o membro afetado durante a rotina diária de suas atividades.

Dessa forma, durante os 10 dias de neuroestimulação, todos os participantes, independentemente se submetidos à estimulação ativa ou simulada, receberam tratamento cinético-funcional, respeitando-se os princípios éticos de assegurar assistência terapêutica aos envolvidos.

#### **IV. 6. Instrumentos**

##### **IV. 6. 1. Desfechos clínicos**

Para análise do desfecho primário, foi empregado o IB, Anexo 3, que tem o objetivo de avaliar o nível de independência de pacientes para a realização de dez atividades básicas de vida: alimentação, banho, cuidado pessoal, capacidade de vestir-se, ritmo intestinal, ritmo urinário, uso do banheiro, transferência cadeira-cama e vice-versa, mobilidade e subir escadas (Mahoney & Barthel, 1965). Em um estudo desenvolvido por

Caneda et al. (2006), com o objetivo de avaliar a confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral, o IB, os coeficientes de Kappa e correlação intraclasse foram substanciais ou excelentes nos totais e nos itens, assim como quando foram estratificados em agrupamentos prognósticos e funcionais, demonstrando que este instrumento apresenta adequada confiabilidade para aferir a independência funcional nesta população.

Para a análise do desfecho secundário, as seguintes escalas foram aplicadas: Escala de Ashworth (Anexo 4), Wolf Motor Function Test (Anexo 5) e Motor Log Activity (Anexo 6).

Na avaliação da hipertonia espástica (do músculo bíceps braquial), a Escala de Ashworth Modificada é a ferramenta mais utilizada na clínica semiológica. A pontuação varia de 0 (tônus normal) a 4 (hipertonia durante a flexão ou extensão) (Bohannon & Smith, 1987). Esta escala é a mais comumente utilizada para avaliação da espasticidade nestes pacientes, tendo sido sua validade previamente documentada (Lee et al., 1989; Sloan et al., 1992).

O Wolf Motor Function Test (WMFT) foi inicialmente desenvolvido para avaliar os efeitos da terapia por contensão induzida em indivíduos com hemiparesia. Este teste avalia a velocidade de execução da tarefa através do tempo, quantifica a qualidade de movimento por meio de uma Escala de Habilidade Funcional (EHF) e mede a força de preensão e de flexão de ombro em tarefas específicas (Morris et al., 2001). No presente estudo, aplicamos as duas primeiras partes do testes: tempo da tarefa e EHF. Em estudo sobre a confiabilidade destas medidas em pacientes com hemiparesia, Pereira et al. (2011) verificaram que o coeficiente de concordância intra-classe (CCI) inter-observador do desempenho do desempenho no tempo foi menor que 0,75, em 13 das 15 tarefas. A EHF apresentou CCI inter-observador entre 0,87 e 0,99 em todas as tarefas e coeficiente Kappa entre 0,63 e 0,92. O CCI intraobservador do tempo variou entre 0,99 e 1 e na EHF, entre 0,96 e 1. O coeficiente Kappa intraobservador na EHF nas tarefas variou entre 0,79 e 0,96, sendo 0,93 para o escore total. Estes valores demonstram a confiabilidade adequada da escala na avaliação do membro parético após AVC.

O instrumento Motor Activity Log (MAL) avalia a utilização espontânea do membro acometido, considerando o “aprendizado do não uso” e a requisição funcional do membro mais afetado nas atividades de vida diária, mensurado por meio de 14 itens (Taub et al., 1993). Esta escala foi validada para aplicação após AVC, apresentando-se

internamente consistente, com adequada confiabilidade teste-reteste, responsiva e válida (Saliba, 2009).

#### IV. 7. Procedimentos

##### IV. 7. 1. Avaliações e Orientações

Os participantes foram submetidos à avaliação neurológica, para coleta de informações clínicas e sócio-demográficas, tais como diagnóstico do AVC e anamnese (histórico clínico, presença de comorbidades e uso de medicações); avaliação funcional, envolvendo o desfecho primário (independência funcional) e desfechos secundários (espasticidade, função dos membros superiores e uso espontâneo do membro parético); e avaliação cognitiva, para levantamento dos possíveis efeitos adversos e cognitivos deletérios (Tabela 2).

Tabela 2

Diagrama de fluxo das Avaliações em funções do tempo

Atividade	<i>Screening</i> Pré-ensaio clínico	T1 Semana 0	Intervenção 0-2 semanas	T2 Semana 2	T3 Semana 4
Critérios de elegibilidade	X				
Consentimento informado	X				
<i>Alocação</i>		X			
<i>Segurança</i>					
Questionário de efeitos adversos			X	X	
MOCA		X			X
Teste de Stroop		X			X
Span de dígitos		X			X
<i>Avaliações</i>					
Índice de Barthel		X		X	X
Escala de Ashworth		X		X	X
Escala Motor Activity Log		X		X	X
<i>Intervenções</i>					
ETCC			X	X	
TRIM			X	X	

Foi realizado um treinamento prévio com os examinadores antes do início das avaliações. Houve observação direta da aplicação das escalas, seguida por aplicações práticas com supervisão e discussão das principais dificuldades encontradas, para minimização dos erros aleatórios. O treinamento foi finalizado após ser assegurada a padronização do processo.

Os examinadores foram cegos ao tipo de tratamento que o paciente estava recebendo (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações que foram realizadas. Os mesmos avaliadores realizaram o acompanhamento dos participantes nas seguintes ocasiões: antes de iniciar o tratamento (semana T0), logo após as duas semanas de aplicação da ETCC (semana T2) e após 01 mês do término do tratamento com ETCC (semana T3), como descrito na Figura 1 (Desenho do Estudo) apresentada anteriormente. Os efeitos adversos e testes cognitivos foram aplicados no início e término do estudo (T0 e T3, respectivamente).

O colaborador responsável pela execução dos procedimentos de neuroestimulação foi cego quanto ao estágio em que o paciente se encontrava, bem como ao resultado das avaliações e reavaliações. O responsável pelas randomizações informava apenas ao aplicador da corrente de estimulação do estudo se este deveria realizar a estimulação verdadeira ou placebo. Desta maneira, o estudo é um “duplo-simples-cego”, com emprego de alocação oculta, para controle do viés de seleção, e cegamento dos envolvidos (pesquisador responsável, participantes, avaliadores de desfecho e responsável pela análise estatística), para controle do viés de desempenho (Souza, 2009).

A rotina de atendimentos era organizada com agendamento prévio, de forma que o paciente realizava as avaliações funcionais em um mesmo turno e em apenas um dia, diminuindo a quantidade de deslocamentos ao laboratório e inibindo possíveis perdas de seguimento.

Após o estudo, os pesquisadores que atenderam o participante forneceram orientações de como maximizar suas habilidades motoras, funcionais e cognitivas que possam estar prejudicadas. O acompanhante/parente ou cuidador também foi orientado sobre como poderá proceder para promover o bem-estar do paciente e minimizar os desconfortos decorrentes do AVC (como ajudar no dia-a-dia, fazer atividades relacionadas à memória, como lembrar de fatos passados e recentes, dentre outras).

## **IV. 7. 2 Segurança**

### **IV. 7. 2. 1. Efeitos adversos**

No que se refere aos efeitos adversos, o paciente foi questionado se experimentou efeitos como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sonolência” e outros, sendo em seguida questionada qual a intensidade desta sensação (1- nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- forte), e se este efeito estaria relacionado com a estimulação, em uma escala Likert de 1 (nenhuma relação) a 5 (fortemente relacionado) (Brunoni, 2012).

### **IV. 7. 2. 2. Efeitos cognitivos deletérios**

Para analisar possíveis efeitos cognitivos deletérios, todos participantes foram submetidos a uma avaliação cognitiva, no início e final do estudo, tendo sido empregadas a Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Anexo 7, que avalia a disfunção cognitiva (Nasreddine et al., 2005); o Victoria version of the Stroop Color and Word Test, Anexo 8, para mensurar as funções executivas (Golden & Freshwater, 2002); o Subteste de Span de dígitos, Anexo 9, que avalia atenção e (ordem direta) e memória de trabalho (ordem indireta) (Wechsler, 2002).

## **IV. 8. Planejamento estatístico**

O desenho das análises estatísticas está fundamentado em estudos prévios da literatura referentes a ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados utilizando ETCC (Brunoni et al., 2012; Khedr et al., 2013; Plow et al., 2013). Foi empregada a análise da intenção de tratar, com o método da última observação realizada (*last observation carried forward*) para pacientes que iniciaram o tratamento e receberam pelo menos 01 sessão. Dessa forma, todos os participantes, inclusive os que abandonaram o tratamento antes de sua finalização foram incluídos na análise. Foi utilizado como nível de significância  $p < 0.05$ .

Estatística descritiva foi usada para descrever as características clínicas e sociodemográficas, bem como os desfechos primários e secundários de cada grupo em T0. Os grupos foram comparados usando o teste t de Student, para variáveis contínuas, ou qui-quadrado, para variáveis categóricas.

O desfecho primário foi examinado com a ANOVA *split-plot*, de medidas repetidas, com uma variável dependente (pontuação no IB) e duas independentes, sendo uma intra-grupo (tempo, com 3 níveis, T0, T2 e T3), e uma entre-grupos (grupo, com dois níveis, Ativo, Placebo). Análises de covariância (ANCOVA) foram utilizadas para

identificar diferenças significativas entre os grupos usando os escores em T0 como covariáveis. Finalmente, os tamanhos de efeito e intervalos de confiança dos escores de mudança foram calculados por meio do eta quadrado ( $\eta^2$ ).

A avaliação e eficácia da ETCC em todas as variáveis do desfecho secundário foi realizada com a mesma estratégia de análise: ANOVA split-plot, de medidas repetidas, com uma variável dependente (pontuação na escala) e duas independentes, sendo uma intra-grupo (tempo, com 3 níveis, T0, T2 e T3), e uma entre-grupos (grupo, com dois níveis, Ativo, Placebo). Efeitos adversos foram analisados por meio do teste qui-quadrado. Já os efeitos cognitivos deletérios foram computados em termos de testes t pareados, comparando a pontuação inicial de cada teste com seus valores finais no término do protocolo do estudo. Para verificar se a uma possível mudança estaria relacionada ao grupo de pertença, foi aplicada ANOVA para cada teste, sendo a variável dependente a diferença entre os escores iniciais e finais de cada teste

Para identificar preditores de resposta foi utilizada regressão logística linear. As variáveis independentes foram ETCC ativa e simulada, as variáveis preditoras, analisada uma por vez, foram: idade, sexo, presença de comorbidades, hemisfério afetado e gravidade funcional (mensurada pelos escores no IB). Como variáveis independentes foram usadas as variáveis grupo (2 níveis) e resposta clínica na 4ª semana (2 níveis), isto é, escores finais acima de 10 pontos, segundo IB, em comparação à pontuação inicial, antes do tratamento.

A eficácia do cegamento foi analisada através do teste qui-quadrado, comparando a proporção de erros e acertos. Depois disso, estas análises foram comparadas entre quem obteve resposta clínica e quem não alcançou melhora.

## V. RESULTADOS

### V. 1. Participantes

A Figura 7 demonstra o fluxograma do estudo, seguindo as normas do CONSORT (Moher et al., 2010). Cerca de 311 potenciais participantes foram identificados através de encaminhamentos, telefone ou e-mail. Do total, 196 participaram da triagem. Os principais motivos relacionados à exclusão foram: pessoas que não atendiam aos critérios de inclusão (AVC não recorrente, lacunar, isquêmico; faixa etária), quadro clínico grave (segundo NIHSS e escala de Rankin), déficits cognitivos, inabilidade de realizar funções mínimas requeridas pelo protocolo TRIM, depressão e impossibilidade de atender ao protocolo da pesquisa (dificuldades para comparecer durante os 10 dias de tratamento e possibilidade de receber placebo).

Em relação ao total de participantes, 85% (n=34) completaram o protocolo. O *dropout* foi maior no grupo de ETCC ativa, quando comparado ao placebo, mas esta relação não teve significância estatística ( $p>0,05$ ). As principais razões para a mortalidade ao longo do estudo foram: falecimento por complicações respiratórias, no grupo de ETCC simulada; acidente com apresentação de traumatismo crânio-encefálico (TCE), no grupo de ETCC ativa; mais de duas faltas durante o período de estimulação (02 pessoas no grupo de ETCC simulada e 01 no grupo de ETCC ativa); não comparecimento às avaliações após o período de estimulação (01 pessoa no grupo de ETCC ativa).

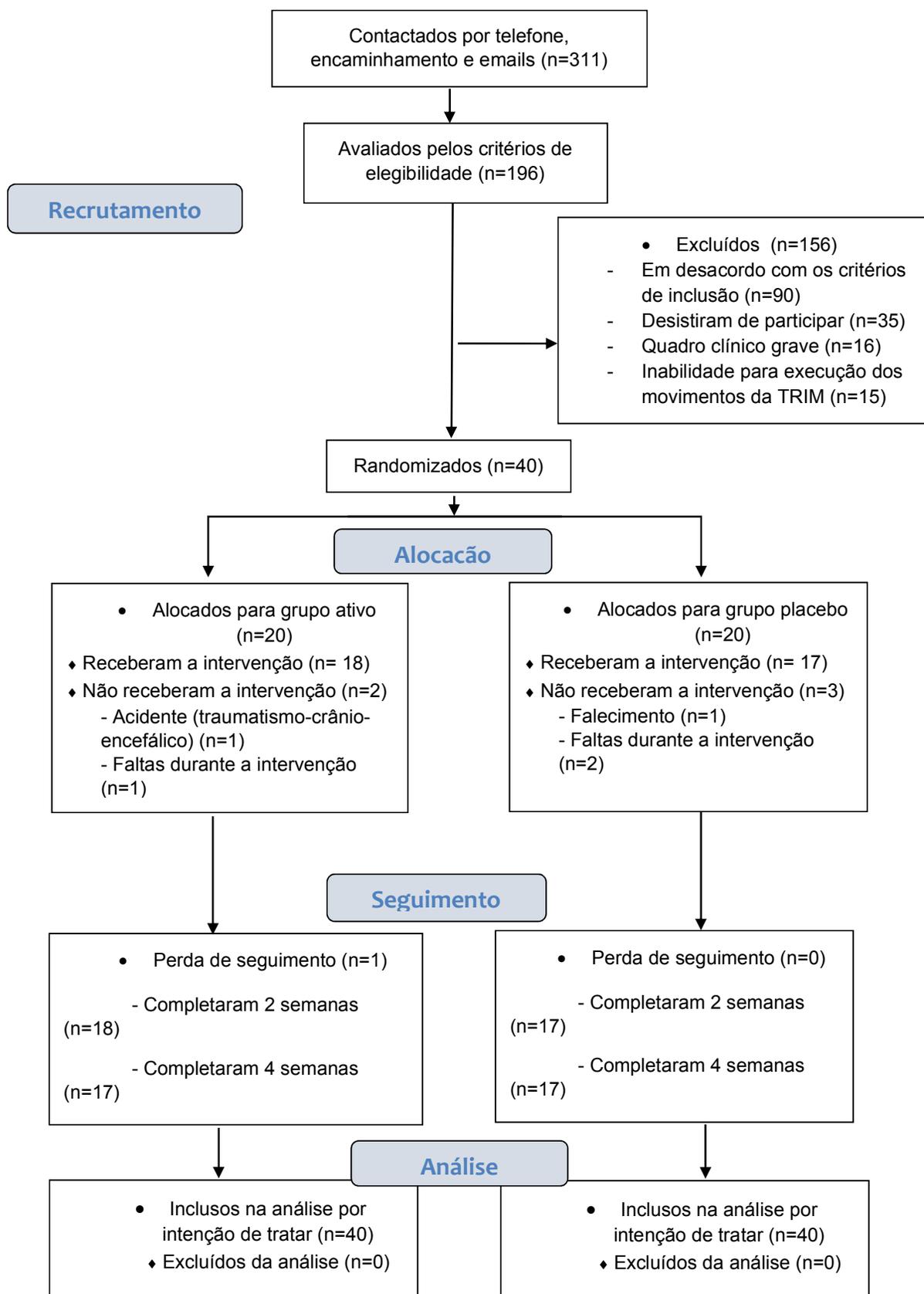


Figura 6. Fluxograma do estudo.

Quanto às características clínicas e sócio-demográficas não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 3), em referência à idade (50,82 ±5,72), percentagem de mulheres (50%), escolaridade 6,83 ±2,84), hemisfério acometido (70%), presença de comorbidades (85% hipertensão, 10% diabetes, 60% de doenças reumatológicas).

Tabela 3

Dados sócio-demográficos e clínicos, obtidos pelos grupos na linha de base

<b>Variáveis Demográficas</b>	<b>Ativo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor do Contraste (p)</b>	<b>Total</b>
Idade, Média (DP)	51,65 (6,11)	50 (5,33)	0,91 (0,37)	50,82 (5,72)
Mulheres, n (%)	12 (30)	11 (27,50)	0,40 (0,52)	20 (50%)
Escolaridade, média (DP)	8 (3)	9 (2)	1,05 (0,29)	6,83 (2,84)
<b>Variáveis Clínicas</b>				
Hemisfério esquerdo acometido, n (%)	15 (37,50)	13 (32,5)	0,47 (0,49)	28 (70%)
<i>Comorbidades, n (%)</i>				
Hipertensão Arterial Sistêmica,	18 (45)	16 (40)	0,78 (0,37)	34(85%)
Diabetes	2 (5)	2 (5)	0,00 (1,00)	4 (10%)
Doenças reumatológicas	19 (47,50)	5 (12,50)	3,13 (0,77)	24 (60%)
<i>Uso de Medicação, n (%)</i>				
Anti-hipertensivos	18 (45)	16 (40)	0,78 (0,37)	34(85%)
Antidiabéticos	2 (5)	2 (5)	0,00 (1,00)	4 (10%)
Antiinflamatórios	9 (22,50)	6 (15)	0,96 (0,32)	14 (35%)

Nota. DP = Desvio-padrão.

## V.2. Desfecho primário: independência funcional

A análise com ANOVA de medidas repetidas mista, com escore do IB como variável dependente e tempo (3 níveis) e grupo (2 níveis) como variáveis independentes, demonstra que o desempenho no IB diferiu entre os grupos ( $F_{1,38} = 9,46$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,19$ ) e em relação ao tempo ( $F_{2,38} = 166,29$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,81$ ), com interação entre grupo x tempo ( $F_{2,38} = 24,33$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,39$ ). Isto significa que os participantes

submetidos à estimulação ativa diferiram, em relação ao desempenho funcional, daqueles que receberam corrente simulada e estas diferenças também ocorreram ao longo do tempo (Figura 7).

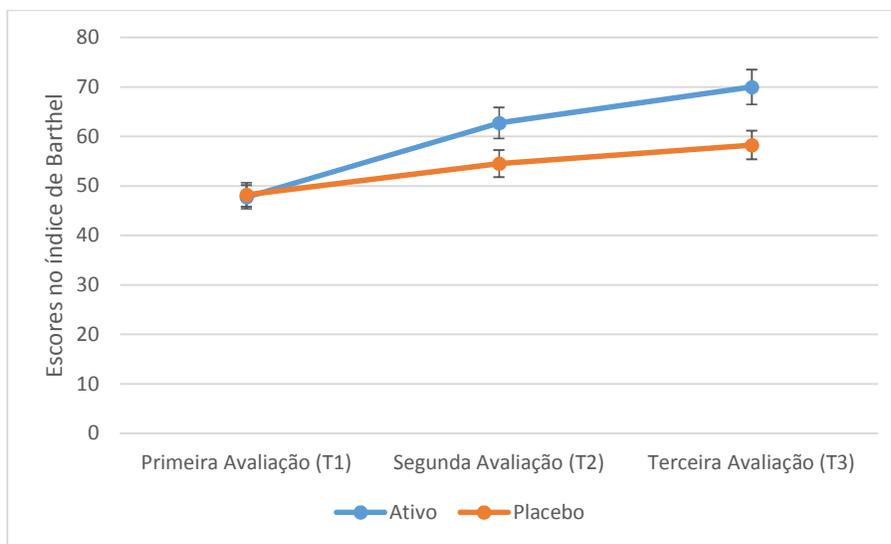


Figura 7. Desempenho dos grupos, segundo escore no Índice de Barthel na 4ª Semana.

Como pode ser verificado na Figura 7, a diferença entre os grupos foi de  $11,75 \pm 2,74$  pontos, com o grupo que recebeu estimulação ativa apresentando uma progressão na funcionalidade; esta progressão também pôde ser visualizada no grupo com ETCC simulada, porém em menor grau, quando comparados ambos os grupos à linha de base. A Tabela 4 mostra os valores das médias e desvio-padrão para cada grupo em função do tempo.

Tabela 4

Pontuações obtidas no IB, de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
Ativo	47,75	45,53-49,96	62,75 (9,66)	63,05-65,00	70,00 (10,25)	65,19-74,80
Placebo	48,25	46,06-50,43	54,50 (6,66)	51,37-57,62	58,25 (6,74)	55,09-61,40
<i>t (p)</i>	0,33 (0,73)		<b>3,14 (0,03)</b>		<b>4,28 (0,00)</b>	

Nota. T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

Tomando-se como base os dados da Figura 8, pode-se perceber que já na segunda semana, logo após as sessões de estimulação, verifica-se que os grupos já apresentam diferenças entre si, com o grupo ETCC ativa apresentando maior pontuação no IB (62,75±9,66, 95% IC 63,05-65,00) do que o grupo ETCC simulada (54,5±6,66, 95% IC 51,37-57,62). Realizando uma análise de covariância (variável independente, grupo; variável dependente, pontuação no IB na semana 2; co-variável: escore no IB na linha de base), pode-se verificar que existe, com significância estatística, uma diferença entre os grupos ( $F_{1,37} = 45,82$ ,  $p = 0,01$ ,  $\eta^2 = 0,55$ ).

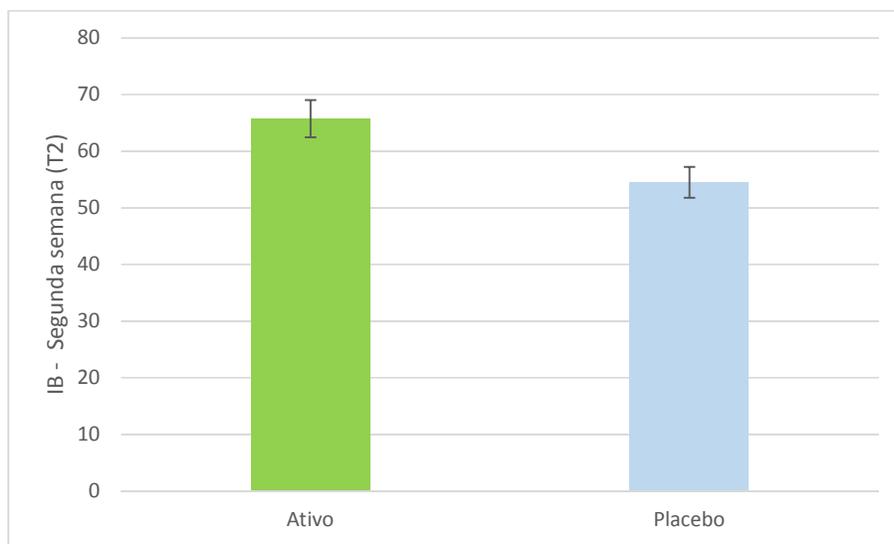


Figura 8. Desempenho dos grupos, segundo escore no Índice de Barthel na 2ª Semana.

### V. 3. Desfechos Secundários

#### V. 3. 1. Espasticidade

Empregando o modelo de ANOVA mista aplicado ao desfecho primário, foi constatado efeito de grupo ( $F_{1,38} = 7,03$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,15$ ), tempo ( $F_{2,38} = 61,11$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,61$ ) e interação grupo x tempo ( $F_{2,38} = 11,38$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,23$ ) para a variável dependente espasticidade (escores na escala de Ashworth), conforme Figura 9.

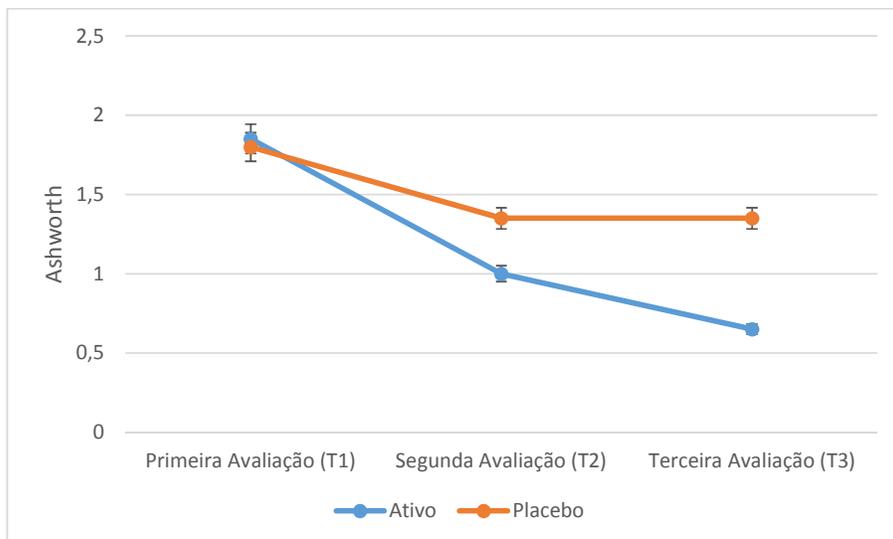


Figura 9. Desempenho dos grupos, segundo escore na Escala de Ashworth na 4ª Semana.

A Tabela 5 mostra as pontuações, em termos de média e desvio-padrão, dos grupos em função do tempo. Observa-se que a espasticidade de ambos os grupos apresentava níveis semelhantes na linha de base, havendo, contudo, uma diferença ao longo das sessões de estimulação. A comparação entre os grupos demonstra que o grupo ETCC ativa apresentou índices menores de espasticidade ao final do estudo, quando comparado ao grupo ETCC simulada ( $F_{1,37} = 15,75$ ,  $p = 0,01$ ,  $\eta^2 = 0,29$ ). Deve-se notar que escores menores na escala de Ashworth representam melhoria no nível de espasticidade.

Tabela 5

Pontuações obtidas na Escala de Ashworth, de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
Ativa	1,85 (0,36)	1,67-2,02	1,0 (0,45)	0,78-1,21	0,65 (0,67)	0,33-0,96
Placebo	1,80 (0,41)	1,60-1,99	1,35 (0,48)	1,12-1,57	1,35 (0,48)	1,12-1,57
<i>t</i> ( <i>p</i> )	0,40 (0,68)		<b>2,33 (0,02)</b>		<b>3,77 (0,01)</b>	

Nota. T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

### V. 3. 2. Função dos Membros Superiores

#### V. 3. 2. 1. Tempo de Execução da Tarefa

Seguindo o modelo de ANOVA mista explicitado anteriormente, constatou-se que a interação grupo ( $F_{1,38} = 4,15$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,10$ ), tempo ( $F_{2,38} = 130,96$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,77$ ) e grupo x tempo ( $F_{2,38} = 10,88$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,22$ ) foi significativa em relação à variável dependente função dos membros superiores (medida pelo escore no teste WMFT), conforme Figura 10.

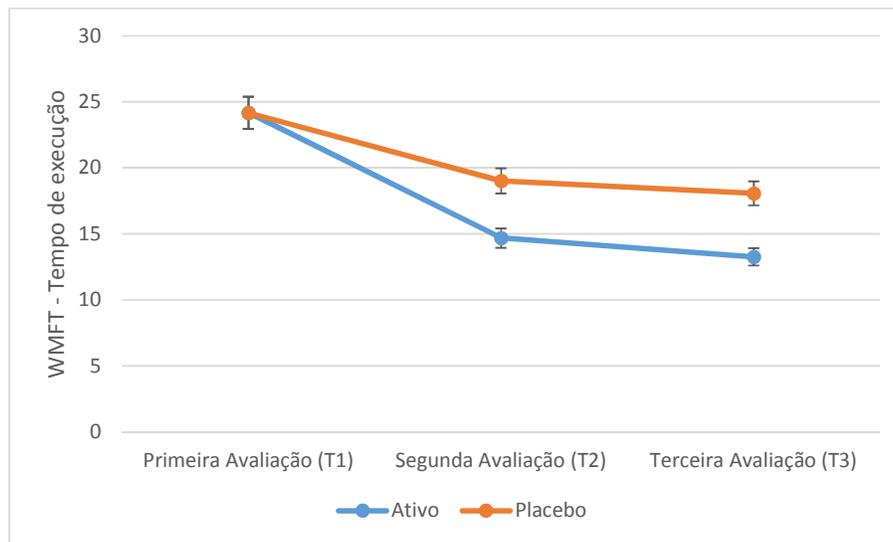


Figura 10. Desempenho dos grupos, segundo escore Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste) na 4ª Semana, para a variável tempo de execução.

As pontuações alcançadas (média, desvio-padrão) pelos grupos ao longo do tempo podem ser observadas na Tabela 6. Embora os valores entre os grupos fossem semelhantes na linha de base, foram encontradas diferenças entre os grupos na 4ª semana do estudo, onde o grupo ETCC ativa obteve maior desempenho nas tarefas envolvendo membros superiores do que o grupo ETCC simulada ( $F_{1,37} = 12,12$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,24$ ).

Tabela 6

Pontuações obtidas no Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste), para a variável tempo de execução, de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
ETCC Ativa	24,17 (3,83)	22,37-25,96	14,68 (4,86)	12,41-16,96	13,26 (5,56)	10,65-15,87
ETCC Simulada	24,16 (4,05)	22,26-26,00	19,02 (5,73)	16,33-21,70	18,07 (5,53)	15,48-20,66
<i>t (p)</i>	0,01 (0,99)		<b>2,58 (0,01)</b>		<b>2,73 (0,01)</b>	

Nota. T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

### V.3.2.2 Escala de Habilidade Funcional

Foi verificado, por meio de ANOVA mista, conforme Figura 11, que houve um efeito de grupo ( $F_{1,38} = 22,05$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,36$ ), tempo ( $F_{2,38} = 188,71$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,83$ ) e grupo x tempo ( $F_{2,38} = 60,01$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,61$ ).

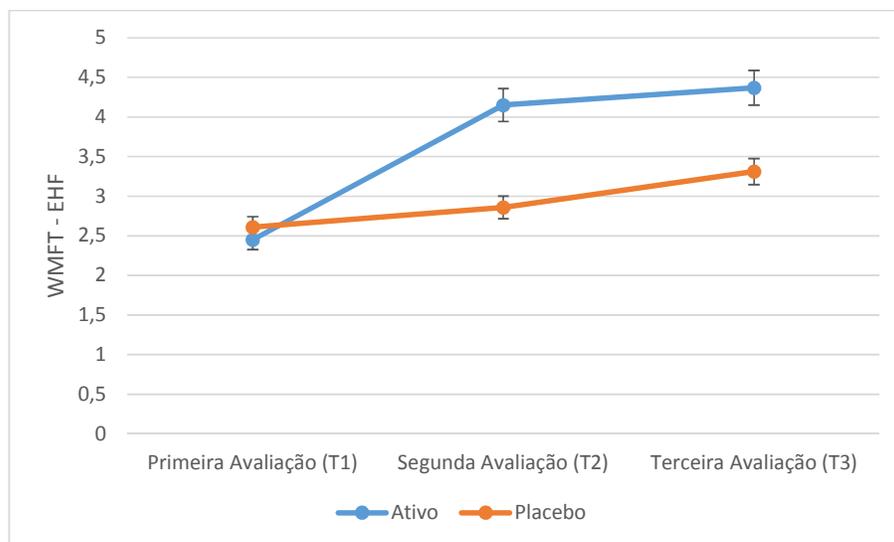


Figura 11. Desempenho dos grupos, segundo escore Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste) na 4ª Semana, para a variável EHF (Escala de Habilidade Funcional)

Não existiram diferenças entre os grupos na linha de base, sendo demonstrado, contudo, na Tabela 7, que houve uma diferença significativa no final do estudo. A comparação entre os grupos demonstra que o grupo ETCC ativa este significativamente apresentou melhor desempenho ( $F_{1,37} = 51,16$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,58$ ) do que o grupo ETCC simulada ao término do estudo.

Tabela 7

Pontuações obtidas no Teste WMFT (Wolf Motor Function Teste), para a variável EHF (Escala de Habilidade Funcional), de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
ETCC Ativa	2,45 (0,45)	2,23-2,66	4,15 (0,58)	3,87-4,42	4,41 (0,63)	4,11-4,70
ETCC Simulada	2,61 (0,53)	2,36-2,86	2,86 (0,53)	2,61-3,11	3,34 (0,56)	3,07-3,60
<i>t (p)</i>	1,04 (0,30)		<b>7,20 (0,01)</b>		<b>5,63 (0,01)</b>	

*Nota.* T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

### V. 3. 3. Atividade do Membro Acometido

#### V. 3. 3. 1 MAL Quantitativa

Empregado o mesmo modelo de ANOVA mista anteriormente (Figura 12) foi observado que houve um efeito de grupo ( $F_{1,38} = 72,68$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,65$ ), tempo ( $F_{2,38} = 460,56$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,92$ ) e grupo x tempo ( $F_{2,38} = 47,59$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,55$ ) em referência à variável dependente “atividade do membro acometido” (mensurada pela MAL Quantitativa).

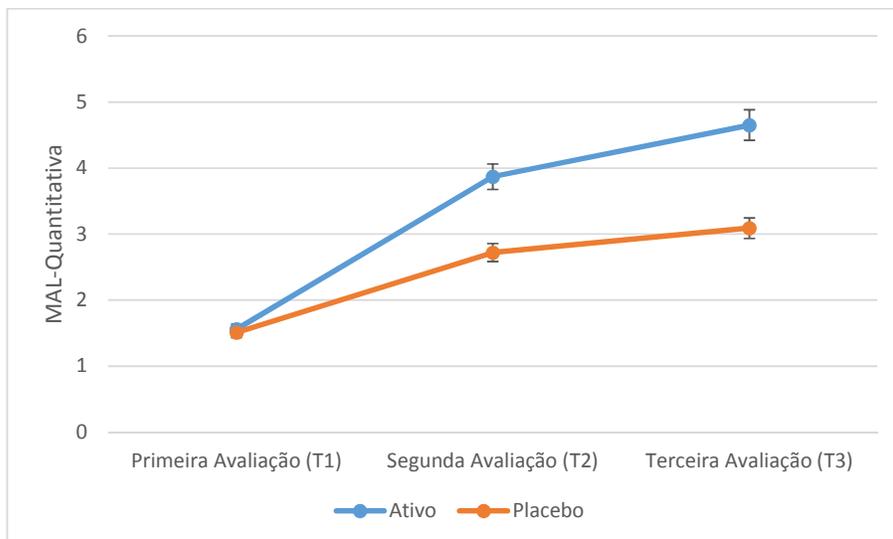


Figura 12. Desempenho dos grupos, segundo escore Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações quantitativas

A Tabela 8 apresenta os valores alcançados pelos grupos em cada momento do tempo, constatando-se que os valores da linha de base são semelhantes entre os grupos, existindo, porém, uma diferença significativa ao final do estudo. A comparação entre os grupos demonstra que o grupo ETCC ativa este significativamente associado a escores maiores ( $F_{1,37} = 80,16$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,68$ ) do que o grupo ETCC simulada ao término do estudo.

Tabela 8

Pontuações obtidas no Teste MAL na 4ª Semana, para as pontuações quantitativas, de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
ETCC Ativa	1,56 (0,24)	1,45-1,68	3,87 (0,34)	3,71-4,03	4,65 (0,46)	4,63-4,87
ETCC Simulada	1,51 (0,27)	1,38-1,64	2,72 (0,61)	2,43-3,00	3,09 (0,61)	2,80-3,37
<i>t (p)</i>	0,63 (0,53)		<b>7,35 (0,01)</b>		<b>9,12 (0,01)</b>	

Nota. T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

### V. 3. 3. 2 MAL Qualitativa

Foi verificado, por meio de ANOVA mista, (Figura 13) que houve um efeito de grupo ( $F_{1,38} = 61,35$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,61$ ), tempo ( $F_{2,38} = 165,45$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,81$ ) e grupo x tempo ( $F_{2,38} = 21,70$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,36$ ) em referência à variável dependente “atividade do membro acometido” (mensurada pela MAL Qualitativa).

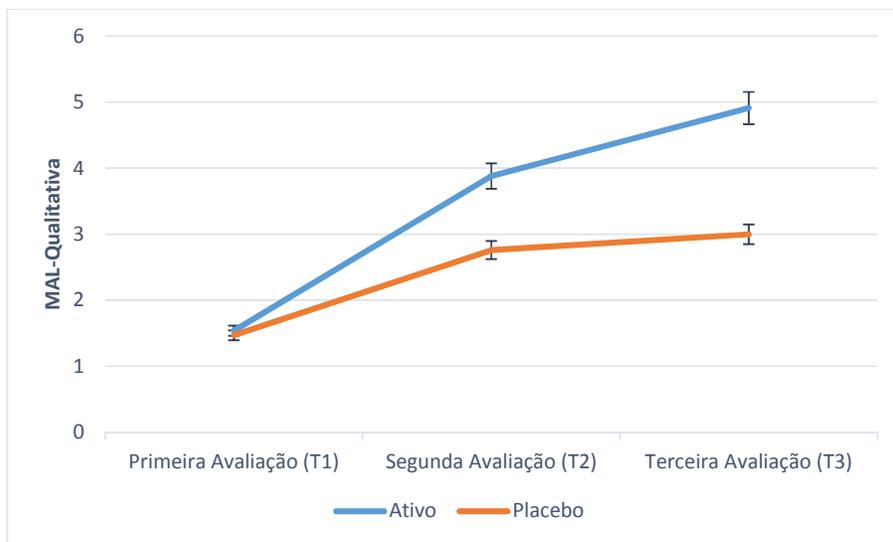


Figura 13. Desempenho dos grupos, segundo escore Teste MAL (Motor Log Activity) na 4ª Semana, para as pontuações qualitativas

Não existiram diferenças entre os grupos na linha de base, sendo demonstrado, contudo, na Tabela 9 que houve uma diferença significativa no final do estudo. A comparação entre os grupos demonstra que o grupo ETCC ativa este significativamente apresentou melhor desempenho ( $F_{1,37} = 34,93$ ;  $p = 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,48$ ) do que o grupo ETCC simulada ao término do estudo.

Tabela 9

Pontuações obtidas no Teste MAL na 4ª Semana, para as pontuações qualitativas, de acordo com o grupo e o tempo

Grupo	T1		T2		T3	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
ETCC Ativa	1,54 (0,27)	1,41-1,67	3,88 (0,42)	3,68-4,08	4,91 (1,26)	4,32-5,50
ETCC Simulada	1,47 (0,26)	1,35-1,59	2,76 (0,56)	2,50-3,00	3,00 (0,61)	2,72-3,29
<i>t (p)</i>	0,79 (0,43)		<b>7,10 (0,01)</b>		<b>6,08 (0,01)</b>	

Nota. T1 = linha de base; T2= semana 2 (duas semanas após início do estudo); T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

#### V. 4. Segurança

##### V. 4. 1. Efeitos adversos

Para cada efeito adverso apresentado na Tabela 10, foi perguntado ao paciente que ele indicasse qual a gravidade (de leve a muito grave) e qual a relação do efeito com a estimulação (em pontuações variando de 0, nenhuma, a 5, relação total), sendo toda a sintomatologia referida pelo paciente considerada e pontuada como positivo. Dessa forma, o objetivo foi verificar se a percepção do paciente estava realmente associada ao efeito provocado pela estimulação (a dor no pescoço poderia não ter influência da estimulação, mas ser devida à quantidade de tempo que o participante ficava na postura mesma postura (sentada) durante 20 minutos). A maior frequência observada foi de efeitos como vermelhidão, 32,5% para grupo ETCC ativa e 7,5% para ETCC simulada, seguido de sonolência, 22,5% para grupo ETCC ativa e 7,5% para ETCC simulada. No final do protocolo, os efeitos foram quase mínimos, sem relevância estatística.

Tabela 10

Pontuações obtidas Questionário de Efeitos Adversos, de acordo com o grupo e o tempo

Efeitos	T1, n (%)			T4, n (%)		
	Ativo	Simulada	$\chi^2 (p)$	Ativo	Simulada	$\chi^2 (p)$
Cefaleia	4(10)	3(7,5)	0,17(0,67)	2(5)	1(2,5)	0,36(0,54)
Zumbido	1(2,5)	0(0)	1,02(0,31)	0(0)	0(0)	n.a.
Vermelhidão	13(32,5)	3(7,5)	<b>12,90(0,01)</b>	0(0)	0(0)	n.a.
Dor no pescoço	4(10)	3(7,5)	0,17(0,67)	3(7,5)	2(5)	0,22(0,63)
Formigamento	2(5)	3(7,5)	0,22(0,63)	0(0)	0(0)	n.a.
Sonolência	9(22,5)	3(7,5)	<b>4,28(0,03)</b>	2(5)	2(5)	0,00(1,0)

Nota. T1 = linha de base; T3 = semana 4, um mês após início do estudo; n.a. = não se aplica. Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

#### V. 4. 2. Efeitos cognitivos deletérios

Como pode ser verificado na Tabela 11, não houve piora do desempenho cognitivo com emprego da ETCC, para nenhum dos grupos, demonstrando a segurança desta técnica, principalmente, no que se refere a efeitos cognitivos deletérios. É importante ressaltar que estas diferenças encontradas entre os grupos foram observadas apenas ao final do estudo, uma vez que eles apresentavam valores semelhantes entre si na linha de base, para todos os testes cognitivos.

Tabela 11

Pontuações obtidas nos testes cognitivos, de acordo com o grupo e o tempo

Testes	T1			T4		
	Ativo	Simulada	<i>t</i> ( <i>p</i> )	Ativo	Simulada	<i>t</i> ( <i>p</i> )
<i>MOCA</i>	26,66 (1,53)	27,85 (1,38)	0,08 (0,93)	27,05 (1,79)	27,95 (1,50)	1,72 (0,93)
<i>Span de dígitos</i>						1,30 (0,19)
Direta	12,05 (2,35)	13,10 (2,57)	1,34 (1,86)	11,85 (2,43)	12,90 (2,63)	1,87 (0,06)
Inversa	10,45 (3,64)	8,90 (1,68)	1,72 (0,09)	10,40 (3,69)	8,70 (1,65)	
<i>Stroop</i>						
Cores	31,00 (5,42)	35,40 (5,97)	0,15 (0,87)	27,50 (6,37)	35,05 (6,01)	<b>3,85</b> <b>(0,00)</b>
Palavras	24,50 (2,39)	25,55 (3,88)	1,02 (0,31)	22,50 (3,70)	25,55 (3,88)	<b>2,54</b> <b>(0,01)</b>
Interferência	41,95 (4,16)	42,90 (2,67)	0,85 (0,39)	37,85 (6,69)	42,40 (3,15)	<b>2,74</b> <b>(0,01)</b>

*Nota.* T1 = linha de base; T3 = semana 4 (um mês após início do estudo). *MOCA* = Questionário Cognitivo de Montreal. Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

Pode-se perceber um aumento nos escores finais, quando comparados os escores obtidos na linha de base, apenas no final do estudo (T4). O grupo ETCC simulada demonstrou pior desempenho para este teste, quando comparado ao grupo que recebeu corrente real. Não foi observada associação entre melhora na independência funcional e mudança no desempenho cognitivo ( $p < 0,05$ ).

## V. 5. Preditores de resposta

Foram analisadas variáveis preditores, cada uma separadamente, e suas interações com as demais variáveis inseridas no modelo. A variável dependente foi a diferença entre os escores iniciais e finais do IB e a variável independente a ETCC (ativa e simulada). A partir disso, foi verificado se a variável preditora teria efeitos principais no desempenho funcional e se existira interação entre ela e os grupos de participantes.

As variáveis idade, gênero, uso de medicamentos e hemisfério afetado não apresentaram efeitos principais ou interações. Já o grau de incapacidade no início do tratamento ( $F_{1,38} = 19,73$ ,  $p = 0,00$ ) apresentou efeitos principais, ou seja, um quadro mais grave esteve associado a um menor desempenho, sendo preditor de resposta.

## V. 6. Eficácia do Cegamento

Conforme detalhado na Metodologia, os participantes foram questionados ao final do estudo para que “adivinhassem” a qual tipo de estimulação foram submetidos. Foi constatado que os participantes adivinharam menos que o acaso, tanto para os que tiveram melhora clínica ( $\chi^2 = 1,11$ ,  $p = 0,29$ ), como os que não tiveram ( $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,42$ ). Os respondedores acreditavam estar recebendo tratamento placebo, e os não-respondedores acreditavam estar recebendo tratamento ativo, portanto, nota-se que a melhora clínica alcançada não teve relação com a crença de qual tratamento o paciente acreditava estar recebendo, demonstrando a eficácia do cegamento (Tabela 12).

Tabela 12

Eficácia do cegamento, incluindo todos os participantes em função do grupo adivinhado e grupo sorteado

<b>Grupo Adivinhado</b>	<b>Grupo Sorteado</b>		Total
	Ativa	Simulada	
Ativa	11	6	17
Simulada	10	7	17
Total	21	13	$\chi^2 = 0,12$ , $p = 0,72$

*Nota.* Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

Por fim, a Tabela 13 mostra que os participantes do grupo ETCC ativa (40%), que alcançaram melhora clínica adivinharam, de maneira correta, qual o grupo que realmente se encontravam, quando comparados ao grupo de ETCC simulada (20%).

Tabela 13

Eficácia do cegamento, incluindo os participantes em função do grupo adivinhado, grupo sorteado e da resposta à melhora clínica

<b>Melhora Clínica</b>			
Grupo Sorteado			
<b>Grupo Adivinhado</b>	Ativa	Simulada	Total
Ativa	8	1	9
Simulada	7	4	11
Total	15	5	<b><math>\chi^2 = 1,11, p = 0,29</math></b>
<b>Sem melhora clínica</b>			
Grupo Sorteado			
Grupo Adivinhado	Ativa	Simulada	Total
Ativa	0	9	9
Simulada	2	3	5
Total	2	11	<b><math>\chi^2 = 0,63, p = 0,42</math></b>

*Nota.* Valores grifados correspondem a  $p < 0,05$ .

## VI. DISCUSSÃO

### VI. 1. Arcabouço experimental – validade interna

Este trabalho refere-se a um ensaio clínico, controlado, duplo-cego que envolveu pacientes selecionados de uma amostra de mais de 300 indivíduos, dos quais 40 sujeitos foram alocados randomicamente para o recebimento de tratamento com fisioterapia e ETCC comparados à combinação de corrente simulada e fisioterapia. Com baixas perdas ao longo do curso (aderência de 85% dos participantes) foi realizado seguimento dos envolvidos, o que permitiu a coleta de informações sobre a manutenção dos efeitos alcançados com a terapia.

Além disso, trata-se do único estudo desenvolvido até o presente com pacientes em estágio sub-agudo submetidos a protocolo padronizado de TRIM e ETCC, com execução de todos os procedimentos referendados pela Cochrane para a realização de estudos padrão-ouro em investigação clínica: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, viés de performance (cegamento dos participantes e profissionais), viés de detecção (cegamento dos avaliadores de desfecho), viés de atrito (análise das perdas através do método *last observation carried forward*) e viés de relato (relato de desfecho seletivo). Além disso, foi aplicada a análise por intenção de tratar (Carvalho, Silva & Grande, 2013; Higgins & Green, 2011), estratégia que evita viés pela perda de participantes, o que pode prejudicar a equivalência basal estabelecida pela seleção randomizada e pode refletir a não-aderência ao protocolo.

Desde sua primeira publicação há quase vinte anos (Begg et al., 1996), as recomendações do CONSORT têm sido seguidas pela maioria dos periódicos científicos e principais grupos editoriais, incluindo o International Committee of Medical Journal Editors. A última revisão realizada (Moher et al., 2010) incluiu, além daqueles já explicitados e seguidos neste trabalho, novos itens referentes ao registro do ensaio, com seu número e nome, bem como solicita aos autores que reportem onde o protocolo da pesquisa pode ser acessado. O identificador deste trabalho, nomeado de START-tDCS, encontra-se registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob o número NCT02156635. Aliado a isso, o protocolo de estudo foi submetido à apreciação do periódico *Trials*, a fim de que pudessem ser disponibilizados os detalhes referentes aos procedimentos metodológicos aplicados, bem como fosse garantido que os resultados seguiram o planejamento determinado previamente.

As principais dificuldades encontradas em estudos experimentais referem-se ao rigor seguido desde o início da execução do projeto de pesquisa, o que envolve o desenho do estudo e os critérios de elegibilidade. Em referência a estes últimos, há diversidade no que se refere à inclusão de pacientes com diferentes tipos de lesão cerebral, tamanho e extensão da lesão em um mesmo protocolo e, por vezes, comparados como integrantes de um grupo dito homogêneo (Rossi et al., 2013). O AVC isquêmico é clinicamente diferente do hemorrágico (níveis de homocisteína e glicemia, caracterização da lesão). Além de apresentar maior mortalidade, a hemorragia cerebral também está associada a um prognóstico pior em termos de capacidade funcional (Parente et al., 2002). Dessa forma, não se deve realizar comparações diretas, principalmente, no que se refere a procedimentos de intervenção, sem controlar e considerar estas diferenças.

Além desta caracterização, tamanho e extensão da lesão também são fatores responsáveis por vieses. Lesões grandes e extensas estão associadas a maiores prejuízos funcionais e cognitivos, pois apresentam sequelas mais incapacitantes, decorrente do alcance a áreas responsáveis por diferentes funções (Stefani, 2008). Em um estudo desenvolvido por Correia (2009), envolvendo 40 pacientes após AVCh foi verificado que a mortalidade está associada a maiores níveis de edema e hemorragia, sendo estes dois fatores, aliados a valores de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular, superiores neste tipo de lesão, quando comparados ao dano provocado por isquemia. Em virtude de controlar estes critérios, foram inseridos neste estudo pacientes diagnosticados com apenas um tipo de AVC. A classificação deste diagnóstico envolveu também a segmentação da lesão vascular, visto que foram incluídos apenas aqueles que apresentassem injúria subcortical (lacunar). Conforme aponta Hesse et al. (2011), pacientes com AVC subcortical e integridade na conectividade cortical podem se beneficiar mais com a aplicação de ETCC.

Quanto aos cegamento, foi observada eficiência na aplicação em relação aos dois grupos (ETCC ativa e simulada). Estes dados estão em consonância com o apontado por Elsner et al. (2013), em uma recente revisão sobre ETCC para tratamento após AVC. Em um levantamento envolvendo 15 estudos, 11 deles (73%) descreveram baixo risco de viés em relação ao cegamento dos participantes e avaliadores e 12 estudos (80%) baixo risco para mascaramento da avaliação dos resultados.

No nosso estudo, aqueles pacientes que obtiveram melhora clínica “adivinharam” que receberam estimulação ativa. Isso provavelmente está associado ao fato de os participantes associarem a melhora observada com a efetividade do tratamento. Senn

(2004) aponta que, em um estudo de grupo paralelo, os pacientes têm apenas um tratamento ativo para adivinhar. Portanto, é natural que, sem outros motivos para inferir, cada paciente que teve uma boa evolução irá associar seu desempenho ao resultado satisfatório e, conseqüentemente, aqueles que não melhoraram hão de achar que recebiam placebo.

A recomendação do CONSORT é que sejam relatados nos ensaios clínicos os resultados do cegamento. Fergusson et al. (2004) indica que estas diretrizes devem ser alteradas, para sugerir que a avaliação da cegueira deve ser feita de forma rotineira. Altman et al. (2004) discordaram da afirmação em uma carta-resposta ao artigo de Fergusson et al. (2004); segundo estes autores, nem todos os ensaios clínicos devem realizar esta avaliação rotineiramente. Além disso, segundo eles, o CONSORT é um conjunto de recomendações: não determina como os ensaios clínicos devem ser feitos, mas pede que o que foi feito deve ser completado e precisa ser relatado. No nosso estudo preferimos realizar a avaliação do cegamento ao final do protocolo justamente para evitar possíveis quebras na blindagem; como as sessões eram diárias, o paciente poderia se sentir pressionado a ter que adivinhar a que grupo pertencia todos os dias.

## **VI. 2. Principais achados**

### **VI. 2. 1. Desfecho primário: independência funcional**

Em relação à medida de independência funcional, foi verificado uma diferença entre grupos de 11,75 pontos $\pm$ 2,74, ao final do tratamento, com melhor desempenho daqueles que receberam ETCC ativa, o que é considerado clinicamente relevante, tanto de acordo com parâmetros estatísticos do instrumento empregado (Hsieh et al., 2007), como em consonância com um bom prognóstico previsto na prática clínica, conforme diretrizes estabelecidas pelo National Institute for Health and Care Excellence (Dworzynski et al., 2013).

Semelhante ao encontrado em nosso estudo, Bolognini et al. (2011), em um ensaio clínico, duplo-cego e exploratório, que avaliou a independência funcional de 14 pacientes após AVC com tratamento de ETCC bihemisférica e TRIM, observaram que pacientes de ambos os grupos (corrente ativa e simulada) alcançaram melhora na função motora do membro superior afetado e na independência funcional. Contudo, aqueles que receberam ETCC ativa alcançaram escores maiores em todos os instrumentos aplicados. Avaliações neurofisiológicas mostraram uma redução inibição transcalosa do hemisfério intacto para o afetado e um aumento na excitabilidade cortical do hemisfério afetado apenas para

aqueles que receberam a terapia combinada. Estes achados confirmam o princípio de ação das duas terapias (ETCC e TRIM) envolvendo inibição inter-hemisférica e modulação da atividade cortical (Fregni, Boggio e Brunoni, 2012; Taub, Uswatte & Pidikiti, 1999).

A evolução observada em ambos os grupos possivelmente é decorrente de aspectos ligados à plasticidade evolutiva do mapa cortical que resulta em aprendizagem motora. Esta reorganização no mapa cortical, todavia, depende de alguns fatores como integridade entre as vias corticais superiores, os tractos inferiores e sistema muscular, daí a importância de controle nos critérios de elegibilidade na testagem de eficácia de novas intervenções nos ensaios clínicos, bem como depende da excitabilidade cortical, que pode ser aumentada/diminuída pela neuroestimulação associada à terapia física. Monfils et al. (2005) afirmam que: a topografia do mapa motor reflete a capacidade para execução do movimento; a aprendizagem de habilidades motoras induz a organização de mapas motoras, de modo que reflete a cinemática do movimento aprendido; a plasticidade é suportada por uma reorganização do microcircuito cortical envolvendo mudanças na eficácia sináptica e, por fim, a integridade e topografia do mapa motor são influenciados por vários sinais neuroquímicos que coordenam mudanças no circuito cortical para codificar a experiência motora.

A importância do uso parético reside não apenas na reorganização do mapa cortical, como também da promoção de aprendizagem motora efetiva. Terapias físicas que envolvem recortes de exercícios não padronizados inviabilizam a execução de repetições (diárias ou semanais) de ações musculares coordenadas que propõem feedback por meio de ações corticais, favorecendo o aprendizado. Por isso, sugerimos o uso de fisioterapia baseada em protocolos com sistemática referendada por outros estudos e com aplicabilidade na prática clínica, a exemplo da TRIM (Mark et al., 2008; Sirtori et al., 2009; Uswatte & Taub, 2013).

Neste sentido, um modelo primata não-humano de isquemia cortical foi utilizado para avaliar a viabilidade do uso da estimulação cortical assistida por dispositivo combinado com o treinamento de reabilitação para melhorar a recuperação do comportamento e plasticidade cortical. Depois do treinamento pré-infarto em uma tarefa motora executada por apenas uma mão, foram derivados mapas de representações do movimento em M1. Em seguida, um enfarte isquêmico foi produzido para destruir a representação mão. Várias semanas depois, um segundo mapa cortical foi derivado para orientar a implantação de um eletrodo de superfície sobre a região peri-infarto de M1. Após vários meses de recuperação espontânea, os macacos foram submetidos a

estimulação elétrica subliminar combinado com o treinamento de reabilitação por várias semanas. O desempenho pós-terapia comportamental foi acompanhado por vários meses adicionais. Um terceiro mapa cortical foi derivado de várias semanas pós-terapia para examinar as mudanças nas representações motoras. Os macacos mostraram melhorias significativas no desempenho motor (sucesso, velocidade e eficiência) após a terapia, que persistiram por vários meses. O mapeamento cortical revelou emergência em grande escala de novas representações da mão na região peri-infarto de M1, principalmente no tecido cortical subjacente ao eletrodo. Os resultados comprovaram a viabilidade da utilização de uma abordagem de terapia que combina a estimulação elétrica peri-infarto com o treinamento de reabilitação para reduzir déficits motores e promover a recuperação da lesão isquêmica cortical (Plautz et al., 2003).

#### **VI. 2. 2. Desfechos secundários: espasticidade, função dos MMSS e utilização do membro parético**

Em relação à espasticidade, no nosso estudo houve redução do tônus muscular de ambos os grupos, com alcance de melhora maior naqueles que receberam terapia ativa, sendo esta melhora mantida durante o período de *follow up*. Estes achados confirmam o encontrado por Wu et al. (2013), cujo desfecho primário era o nível de tônus muscular de pacientes pós-AVC submetidos à terapia catódica, comparada à simulada. Ambos os grupos receberam sessões diárias de ETCC, de 1,6 mA, durante 20 minutos, por 4 semanas. O ânodo foi posicionado em C3 ou C4, de acordo com a lesão cerebral (sistema internacional do EEG 10/20, também empregado em nosso estudo) e o eletrodo de referência sobre o braço não afetado. Comparado com o grupo de ETCC simulada, o tônus do cotovelo e pulso diminuíram significativamente e houve um número significativamente maior de pacientes com melhora clínica (redução de 1 ou mais pontos, segundo escala de Ashworth), logo após o tratamento e depois de 4 semanas.

Em estudo com resultados semelhantes, Vandermeeren et al., (2013) confirmam que ETCC ativa reduz a espasticidade resultante após AVC, contudo, chamam a atenção para o fato de que a ETCC pode modular áreas corticais motoras vizinhas à M1 (como área pré-motora) e, com isso, oferecer melhorias generalizadas

Quanto à evolução observada na função de membros superiores e na utilização espontânea do membro acometido, estas tiveram o mesmo padrão da espasticidade: ambos os grupos melhoraram, sendo os escores maiores alcançados pelos participantes que obtiveram a terapia combinada, ETCC e TRIM, conforme vários estudos envolvendo

avaliação desta função após AVC (Boggio et al., 2007; Cha et al., 2014; Mahmoudi et al., 2011). Ochi et al. (2013) examinaram o efeito da estimulação ativa e terapia robótica comparadas à terapia simulada para esclarecer se existiam diferenças no efeito da corrente anódica no hemisfério afetado e da catódica no hemisfério sadio. Apesar de ter sido observada melhora na função motora e espasticidade do membro superior, a funcionalidade do membro parético não aumentada durante a execução das atividades de vida diária. Os autores sugerem que o grave comprometimento de alguns pacientes inseridos pode ter permitido verificar uma melhora, com a escala de Fulg-Meyer para função do MS, mas com um efeito menor, não conseguiu produzir variações na escala de atividades de vida diária (AVD's). Já Bolognini et al. (2011), ao comparar o desempenho no uso do membro parético nas AVD's depois de tratamento com ETCC e TRIM, verificaram que, tanto para funções de membros superiores, avaliada pelo teste de Jebsen-Taylor, como para o uso espontâneo do membro afetado, durante a rotina de atividades, os grupos tratados com corrente ativa obtiveram maior desempenho que aqueles que receberam corrente simulada. Os autores apontam fatores com mudanças no potencial motor evocado e diminuição da inibição transcalosa podem ser fatores resultantes da ação da corrente na melhoria alcançada pelos pacientes.

### **VI. 3. Segurança e Efeitos Cognitivos Deletérios**

Quanto aos efeitos adversos, as taxas observadas foram pequenas, tanto no grupo com ETCC ativa, como simulada, tendo sido, contudo, maior naqueles que recebem a corrente real. Os principais efeitos observados foram sonolência e vermelhidão da pele; provavelmente tais fatores estão associados à repetição da área estimulada, provocando baixa irritabilidade e hiperemia transitória, e a um relaxamento com redução da atividade de vigília, produzindo a sonolência, também observada em outros estudos (Brunoni, 2012; Plow et al., 2013).

Em referência aos efeitos cognitivos deletérios, não foi observado reporte de nenhum prejuízo, em nenhum dos participantes envolvidos, durante todo o protocolo de estudo. Em contrapartida, aqueles que receberam ETCC ativa apresentaram um maior ganho cognitivo no teste de Stroop. Uma explicação alternativa seria de que a ETCC pode atingir áreas subjacentes ao córtex motor, modulando a excitabilidade cortical de sinapses distais ao ponto de colocação do eletrodo, como regiões que controlam a atenção seletiva e possuem notadamente possuem correlações anatomo-clínicas com as regiões responsáveis pelo movimento (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012).

#### **VI. 4. Generalização – Contribuições para a prática clínica**

Em referência às fases do AVC, é conhecida a distinção entre três tipos: aguda, sub-aguda e crônica (Sullivan, 2007). Dessa forma, a melhora observada pelos pacientes inseridos neste trabalho, provavelmente, também está associada à plasticidade fisiológica desta fase. Os participantes de ambos os grupos melhoraram e tal prognóstico era esperado, tanto em virtude dos mecanismos fisiológicos de recuperação, como dos efeitos da terapia física empregada, visto que há evidências dos benefícios que a TRIM proporciona na habilidade funcional pós-AVC. Contudo, em virtude de ter sido empregada comparação com grupos paralelos, permeada por randomização, blindagem e controle de variáveis, sendo as características clínicas homogêneas entre os grupos, pode-se inferir que as mudanças encontradas, além dos fatores elencados, foram devidas aos efeitos da ETCC ativa. Tais efeitos na plasticidade acontecem por intermédio da modulação neuronal e da alteração do ambiente celular (Pekna et al., 2012). Durante a aplicação de uma técnica semelhante, a estimulação theta burst intermitente, Lazaro et al. (2010) acompanharam pacientes em estágio agudo do AVC por 6 meses após a aplicação da corrente (protocolo de 10 estimulações diárias a 5Hz sobre M1). Foi verificado que, para valores de linha de base, a amplitude dos MEPs eliciada pelo hemisfério afetado foi significativamente maior do que para aqueles eliciados do hemisfério sadio. Este aumento foi correlacionado com a recuperação observada ao longo dos 6 meses. No hemisfério contralateral, não foram observadas alterações significantes. Os autores concluíram que a recuperação funcional é diretamente correlacionada com mudanças na LTP no hemisfério afetado e LTD no não-afetado. Em contrapartida, Lindembergh et al. (2010), ao analisar os efeitos da estimulação bihemisférica observaram que, independentemente se aplicada sobre o córtex afetado ou não-afetado, a ETCC melhora o desempenho motor, quando combinado à fisioterapia ou terapia ocupacional.

Dessa forma, os benefícios alcançados estão em consonância com trabalho de Khedr et al. (2013), que realizaram um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, sham-controlado, envolvendo 40 pacientes no estágio sub-agudo após AVC submetidos à terapêutica com ETCC e fisioterapia. Os participantes foram randomizados em 03 grupos: corrente anódica (M1 ipsilateral à lesão), catódica (M1 contralateral à lesão) e simulada (região supra-orbital contralateral). Foram aplicadas 06 sessões diárias, com intensidade de 2mA, por 25 minutos, e as avaliações realizadas na linha de base, após o final das sessões e depois de 1, 2 e 3 do término do protocolo, através de escalas funcionais (dentre

elas a mesma do nosso desfecho primário, Índice de Barthel – IB). Foi verificada interação tempo x grupo, tendo a estimulação anódica se mostrado eficiente no ganho funcional dos pacientes ao longo do tempo. Em um estudo mais recente, Lee e Chun (2014), verificando efeitos do tratamento combinado de ETCC e terapia virtual em pacientes no estágio sub-agudo (n=59), observaram evolução na aplicação de ETCC sobre o grupo simulado, porém, esta melhora foi maior nos pacientes que receberam corrente catódica.

Contudo, nossos resultados são superiores aqueles encontrados por outros autores com aplicação de ETCC nas fases iniciais do AVC. O primeiro estudo foi de Kim et al. (2010), com uma amostra total de 18 pacientes, apenas 05 melhoraram mais do que os receberam corrente simulada; contudo esta melhora foi apenas para quem recebeu corrente catódica e verificada somente para ganho de função no membro superior (medida pela escala Fulg-Meyer) e não na independência funcional (avaliada pelo Índice de Barthel). Hesse et al. (2011) avaliaram a função de membro superior com aplicação de ETCC por 6 semanas, associada à terapia robótica. Apesar da melhora funcional alcançada no final do protocolo, não houve diferenças entre os grupos (anódica, catódica e simulada). O único estudo que encontramos com a inserção de pacientes na fase aguda, também não encontrou resultados positivos. Rossi et al. (2013), em um ensaio clínico, duplo-cego, controlado e randomizado, comparou a melhora funcional de 50 pacientes, dois dias após terem sofrido AVC, que receberam corrente, com intensidade de 2mA, ativa (n=25) ou simulada (n=25), diariamente por 5 dias, durante 20 minutos. Ao final da primeira avaliação (5 dias) e depois de 3 meses, embora tenha havido ganho funcional, não houve diferenças entre os grupos (ativo versus simulado).

Porém, algumas considerações devem ser analisadas em relação a estes dados. O estudo de Kim et al. (2010) envolveu uma amostra pequena (n=20), e embora os pacientes tivessem nível de incapacidade de leve a moderada, as lesões cerebrais apresentadas eram tanto corticais, como subcorticais, não tendo sido apresentado nenhum dado referente à extensão do dano (se em mais de um local, qual o parâmetro utilizado para diagnosticar a classificação da lesão), além do que, não foi aplicada a análise por intenção de tratar, o que pode prejudicar as interpretações dos resultados.

Já no estudo de Hesse et al.(2011), embora tivesse sido arrolada uma amostra maior (n=96), foram envolvidos pacientes gravemente impactados e é notadamente possível, inclusive suscitado pelos autores em sua discussão dos dados, que a extensão dos danos poderia ter reduzido a capacidade do participante em responder à terapia.

Em relação ao estudo de Rossi et al.(2013), os pacientes receberam apenas 05 sessões de ETCC, não foram acompanhados por nenhuma terapia física, havia mistura de pessoas com lesões corticais e outras com sub-corticais e, segundo os critérios do TOAST (os mesmos empregados no nosso trabalho), existia uma variedade de classificações em relação à lesão cerebrovascular: arterioesclerose de grandes artérias (corrente ativa, n=15; simulada, n=9), cardioembolismo (corrente ativa, n=6; simulada, n=9), lacunar (corrente ativa, n=0; simulada, n=1), infarto por outras etiologias (corrente ativa, n=4; simulada, n=3), infarto de origem indeterminada (corrente ativa, n=0; simulada, n=3). Dessa forma, as diferenças metodológicas indicam que os resultados devem ser comparados com cautela.

Ao contrário da maioria dos estudos, este trabalho inseriu pacientes com lesões classificadas apenas como subcorticais, tendo os pacientes déficit funcional de leve a moderado. Como estas variáveis podem estar associadas a uma melhor resposta na terapia, este pode ter sido um fator que proporcionou resultados positivos em nosso estudo. De fato, a severidade foi uma variável preditora, com interferência sobre o desempenho dos grupos. Contudo, a distribuição deste fator teve distribuição homogênea dentre os grupos, não comprometendo a interpretação dos resultados e a comparação da eficácia da terapia.

## **VI. 5. Limitações e Sugestões de Estudos Futuros**

Podemos citar como uma das limitações do estudo o fato de terem sido excluídos pacientes com quadro clínico grave, com inclusão daqueles sem graves prejuízos funcionais. Johnston et al. (1998) observaram que a severidade inicial tem influência preditiva no desempenho funcional tardio.

Em virtude de existirem evidências que suportam a ideia de que o grau de severidade é um preditor para o desempenho futuro, decidimos excluir pacientes mais severos, já que iríamos realizar um ensaio clínico para testar eficácia de um tipo de intervenção, pouco aplicada em pacientes agudizados, o que representava escassez de parâmetros comparativos em relação aos possíveis resultados. Embora nossa hipótese fosse de que a terapia combinada (ETCC ativa e fisioterapia) seria mais eficaz que o placebo e a fisioterapia apenas, o rigor metodológico empregado requeria que os procedimentos fossem conservadores, o que exige um alto controle de viés, dentre eles a hipótese de que pacientes mais incapacitados fossem incluídos. Preferimos iniciar com

aqueles de grau leve a moderado para, confirmadas nossas hipóteses, sugerir aplicação e ampliação desta técnica em futuras investigações.

Em contrapartida, apesar da incapacidade ser uma fator moderador do prognóstico, esta não deverá ser limitante ou decisória durante o processo de reabilitação. Tais considerações são suportadas por Roth et al. (1998), que desenvolveram um estudo intitulado “*Impairment and disability: their relation during stroke rehabilitation*”. Em uma análise envolvendo 402 pacientes admitidos em serviços de reabilitação, escores na NIHSS, que avalia a severidade clínica, estavam associados positivamente a pontuações motoras e cognitivas da Medida de Independência Funcional, para admissão, alta hospitalar e medidas de mudança. Porém, tanto no grupo que obteve redução da incapacidade, como no que não apresentou melhoras iniciais, durante o curso da reabilitação os pacientes obtiveram evolução funcional, o que indica que a reabilitação tem um papel independente na melhoria da função, além daquela explicada sozinha pela plasticidade fisiológica.

Um achado interessante do estudo de Roth et al. (1998) é que a intervenção iniciada mais cedo esteve relacionada a 5 vezes mais risco de *dropouts* do que pacientes que começaram o tratamento mais tardiamente (OR = 4,99; 95 % IC 95% = 1,38-18,03). Tal fato pode ter como explicação a melhora alcançada pelos pacientes logo após a reabilitação, o que provoca desistência ou abandono até o final da assistência. Durante um ensaio clínico controlado, o pesquisador deve promover estratégias de aderência eficientes, que permitam ao paciente receber feedback sobre sua evolução, reduzindo possíveis vieses de atrito. No nosso trabalho houve perda de apenas 14% (n=5) dos pacientes inseridos, o que representa uma alta taxa de adesão à terapia. Tais perdas são associadas principalmente à dificuldade de transporte até o local, tanto por fatores financeiros, como relacionados à dificuldade de mobilidade (muitos pacientes dependem de um cuidador para se locomover). Baseado nestas razões, o atrito estimado era de que as perdas fossem muito maiores, não fosse pelas estratégias adotadas ao longo da pesquisa: flexibilidade de horários, permissão de até 2 faltas consecutivas e contato direto, através de telefones e e-mails, com os participantes. Os valores obtidos neste trabalho são semelhantes aos encontrados em uma meta-análise envolvendo 15 estudos compreendendo 315 participantes submetidos a tratamento com neuroestimulação após AVC. Os autores reportaram que a ETCC é bem tolerada pelos pacientes, com taxas de *dropout* inferior a 15% em todos os estudos relatados (Marquez et al., 2013).

Outros protocolos de fisioterapia, associados a novas tecnologias, podem ser aplicados em combinação à ETCC, contribuindo para elucidar quais os mecanismos cinético-funcionais seriam melhor empregados de acordo com as necessidades do paciente. Recentemente, há relatos de alcance de ganhos motores em técnicas envolvendo terapia robótica e realidade funcional, em pacientes em estágio sub-agudo e crônico (Giacobbe et al., 2013; Lee & Chun, 2014).

## VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese investigou a eficácia da ETCC, no tratamento de pacientes no estágio sub-agudo do AVC, submetidos a sessões diárias, durante 10 dias, de intensidade de 2mA, por 20 minutos, no córtex motor primário ipsilateral à lesão. O grupo que recebeu corrente real foi comparado àquele submetido à estimulação placebo, sendo que, ambos os grupos, foram submetidos à tratamento fisioterapêutico, concomitante às sessões de estimulação, durante todo o protocolo do estudo. No ensaio clínico-, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos (ativo versus placebo), foi observado que os grupos que receberam corrente ativa alcançaram maior desempenho, que aqueles com corrente simulada. Este desempenho foi detectado, para todas as variáveis analisadas (independência funciona, espasticidade, função de membros superiores e uso do membro parético), a partir da segunda semana de início do protocolo, uma vez que os grupos não diferiram em relação à linha de base.

Quanto à segurança, não foram observados efeitos adversos graves, sendo relatado, com maior frequência pelos dois grupos, queixas de sonolência e vermelhidão no local de aplicação. Efeitos cognitivos deletérios também não foram identificados, demonstrando que a ETCC é uma técnica segura para ser aplicada no tratamento destes pacientes.

As análises demonstraram que o grau de incapacidade funcional estava relacionado a um melhor desempenho, sendo este, diferentemente de outras variáveis (idade, sexo, hemisfério afetado) um componente preditor do prognóstico funcional alcançado. Esta informação pode ser utilizada na prática clínica, para acompanhamento dos pacientes tratados e tomada de decisões relativa ao protocolo terapêutico.

Em relação ao seguimento, a melhora alcançada, tanto no desfecho primário, como no secundário, observada na semana 2, foi mantida durante o período de follow-up. Tendo o grupo Ativo alcançado pontuações maiores que o grupo simulado, embora este também tenha melhorado, quando comparado com a linha de base. A melhora alcançada pelos dois grupos pode ser devida tanto à plasticidade natural, característica da fase sub-aguda do AVC, como também dos ganhos obtidos com o protocolo de fisioterapia aplicado a todos os participantes. Contudo, como foram observadas diferenças entre os grupos, sendo o grupo Ativo aquele com melhor desempenho e, levando-se em conta que as características clínicas e sócio-demográficas eram homogêneas entre os grupos,

podemos inferir que o ganho adicional obtido foi derivado também dos efeitos provocados pela estimulação com corrente real.

De modo geral, podemos concluir que a associação de ETCC com protocolo padronizado de fisioterapia é uma técnica eficaz, de baixo custo e fácil aplicação, podendo ser empregada na rotina diária de atendimento aos pacientes. Podemos constatar que o acompanhamento longitudinal desta população é de fundamental importância para avaliar os benefícios neuroplásticos decorrentes do tratamento e para caracterizar marcadores funcionais como preditores de resposta.

## VIII. REFERÊNCIAS

- Adams, H. P., Jr, Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E., 3rd. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 24(1), 35–41.
- Afifi, A.K., & Bergman, R.A. (2007). *Neuroanatomia funcional: texto e atlas*. São Paulo: Rocca.
- André, C. (1999). *Manual de AVC*. Revinter.
- Antal, A., Bikson, M., Datta, A., Lafon, B., Dechent, P., Parra, L. C., & Paulus, W. (2014). Imaging artifacts induced by electrical stimulation during conventional fMRI of the brain. *NeuroImage*, 85, 1040–1047.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.026
- Askim, T., Bernhardt, J., Løge, A. D., & Indredavik, B. (2012). Stroke patients do not need to be inactive in the first two-weeks after stroke: results from a stroke unit focused on early rehabilitation. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 7(1), 25–31. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00697.x
- Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Burn, J., & Warlow, C. (1991). Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 337(8756), 1521–1526.
- Barzel, A., Ketels, G., Tetzlaff, B., Krüger, H., Haevernick, K., Daubmann, A., ... Scherer, M. (2013). Enhancing activities of daily living of chronic stroke patients in primary health care by modified constraint-induced movement therapy (HOMECIMT): study protocol for a cluster randomized controlled trial.

*Trials*, 14, 334. doi:10.1186/1745-6215-14-334

- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2012). Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 123(4), 644–657. doi:10.1016/j.clinph.2011.08.029
- Berlim, M. T., Dias Neto, V., & Turecki, G. (2009). Transcranial direct current stimulation: a promising alternative for the treatment of major depression? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31, S34–S38.
- Bikson, M., Datta, A., & Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1033–1034. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.018
- Boake, C., Noser, E. A., Ro, T., Baraniuk, S., Gaber, M., Johnson, R., ... Levin, H. S. (2007). Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(1), 14–24. doi:10.1177/1545968306291858
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(2), 123–129.
- Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy*, 67(2), 206–207.
- Bolognini, N., Vallar, G., Casati, C., Latif, L. A., El-Nazer, R., Williams, J., ... Fregni, F. (2011). Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabilitation*

- and Neural Repair*, 25(9), 819–829. doi:10.1177/1545968311411056
- Boratyn, D., Ruffini, G., Cortes, M., Rykman, A., Medeiros, A., Pascual-Leone, A., & Edwards, D. (2013). P 172. Focal tDCS in Chronic Stroke patients: A pilot study of physiological effects using TMS and concurrent EEG. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e146–e147. doi:10.1016/j.clinph.2013.04.249
- Bradnam, L. V., Stinear, C. M., Barber, P. A., & Byblow, W. D. (2012). Contralesional Hemisphere Control of the Proximal Paretic Upper Limb following Stroke. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2662–2671. doi:10.1093/cercor/bhr344
- Brasil-Neto, J. P., Boechat-Barros, R., & Mota-Silveira, D. A. da. (2003). The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: preliminary findings. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(1), 83–86. doi:10.1590/S0004-282X2003000100015
- Brott, T., Adams, H. P., Jr, Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., ... Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 20(7), 864–870.
- Brunoni, A. R. (2012). *Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial*. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-03122012-110639/pt-br.php>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002
- Butler, A. J., Shuster, M., O'Hara, E., Hurley, K., Middlebrooks, D., & Guilkey, K.

- (2013). A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 26(2), 162–170; quiz 171. doi:10.1016/j.jht.2012.07.002
- Cancela, D. (2008). *O acidente vascular cerebral- Classificação, principais conseqüências e reabilitação*. Porto, Portugal: Universidade do Porto.
- Caneda, M., Fernandes, J., Almeida, A., & Mugnol, F. (2006). Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(3a), 690-697.
- Celnik, P., Paik, N.-J., Vandermeeren, Y., Dimyan, M., & Cohen, L. G. (2009). Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 40(5), 1764–1771. doi:10.1161/STROKEAHA.108.540500
- Cha, H.-K., Ji, S., Kim, M.-K., & Chang, J. (2014). Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(3), 363–365. doi:10.1589/jpts.26.363
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 500(1), 67–71. doi:10.1016/j.neulet.2011.05.244
- Chaves, M., Finkelsztejn, A, & Stefani, M. (2008). *Rotinas em neurologia e neurocirurgia*. São Paulo: Artmed.
- Contin, L. (2011). *Segmentação das áreas isquêmicas no acidente vascular cerebral utilizando imagens de tomografia computadorizada de perfusão*. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de

- <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5151/tde-20052011-175957/>
- Correia, D. J. D. (2009). *AVC hemorrágico: relação entre a mortalidade precoce eo volume inicial de hemorragia e edema*. (Tese de Doutorado). Recuperado de <https://ubithesis.ubi.pt/handle/10400.6/906>
- DATASUS. (2010). Ministério da Saúde – Portal da Saúde. *Dados do Sistema Único de Saúde*. Recuperado 6 de outubro de 2014, de <http://portalsaude.saude.gov.br/>
- De Carvalho, A. P. V., Silva, V., & Grande, A. J. *Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane*. Recuperado de <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>
- De Haan, R., Limburg, M., Bossuyt, P., van der Meulen, J., & Aaronson, N. (1995). The clinical meaning of Rankin “handicap” grades after stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 26(11), 2027–2030.
- Di Lazzaro, V., Profice, P., Pilato, F., Capone, F., Ranieri, F., Pasqualetti, P., ... Dileone, M. (2010). Motor Cortex Plasticity Predicts Recovery in Acute Stroke. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1523–1528. doi:10.1093/cercor/bhp216
- Dromerick, A., Edwards, D., Hahn, M. (2000). Does the Application of Constraint-Induced Movement Therapy During Acute Rehabilitation Reduce Arm Impairment After Ischemic Stroke? *Stroke*, 31(12):2984-2988.
- Dworzynski, K., Ritchie, G., Fenu, E., MacDermott, K., Playford, E. D., & on behalf of the Guideline Development Group. (2013). Rehabilitation after stroke: summary of NICE guidance. *BMJ*, 346(jun12 1), f3615–f3615. doi:10.1136/bmj.f3615
- Edwards, D. J., Krebs, H. I., Rykman, A., Zipse, J., Thickbroom, G. W., Mastaglia, F. L., ... Volpe, B. T. (2009). Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(3), 199–207.

doi:10.3233/RNN-2009-0470

- Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M., & Mehrholz, J. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD009645. doi:10.1002/14651858.CD009645.pub2
- Fábio, S. (2009). *Rotinas no AVC – Pré-Hospitalar e Hospitalar*. Ministério da Saúde, São Paulo: Universidade de São Paulo.
- Fergusson, D. (2004). Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *BMJ*, 328(7437), 432. doi:10.1136/bmj.37952.631667.EE
- Ferri, C. P., Schoenborn, C., Kalra, L., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., ... Prince, M. J. (2011). Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1074–1082. doi:10.1136/jnnp.2010.234153
- Floel, A., & Cohen, L. G. (2010). Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiology of Disease*, 37(2), 243–251. doi:10.1016/j.nbd.2009.05.027
- Fusco, A., Assenza, F., Iosa, M., Izzo, S., Altavilla, R., Paolucci, S., & Vernieri, F. (2014). The Ineffective Role of Cathodal tDCS in Enhancing the Functional Motor Outcomes in Early Phase of Stroke Rehabilitation: An Experimental Trial. *BioMed Research International*, 2014, 547290. doi:10.1155/2014/547290
- Geroin, C., Picelli, A., Munari, D., Waldner, A., Tomelleri, C., & Smania, N. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted gait training in patients with chronic stroke: a preliminary comparison. *Clinical Rehabilitation*, 25(6), 537–548. doi:10.1177/0269215510389497

- Giacobbe, V., Krebs, H. I., Volpe, B. T., Pascual-Leone, A., Rykman, A., Zeiarati, G., ... Edwards, D. J. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation*, 33(1), 49–56. doi:10.3233/NRE-130927
- Grotta, J. C., Noser, E. A., Ro, T., Boake, C., Levin, H., Aronowski, J., & Schallert, T. (2004). Constraint-induced movement therapy. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 35(11 Suppl 1), 2699–2701. doi:10.1161/01.STR.0000143320.64953.c4
- Hamilton, R., Messing, S., & Chatterjee, A. (2011). Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology*, 76(2), 187–193. doi:10.1212/WNL.0b013e318205d50d
- Heimrath, K., Tyll, S., Kuehne, M., Heinze, H.-J., Noesselt, T., & Zaehle, T. (2013). P 21. Temporal cortex transcranial direct current stimulation modulates the performance in an audio-visual integration task. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e73–e74. doi:10.1016/j.clinph.2013.04.099
- Hesse, S., Waldner, A., Mehrholz, J., Tomelleri, C., Pohl, M., & Werner, C. (2011). Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Robot-Assisted Arm Training in Subacute Stroke Patients: An Exploratory, Randomized Multicenter Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 838–846. doi:10.1177/1545968311413906
- Hodics, T. M. (2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in acute stroke patients. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 19(9), e94–e95. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03787.x
- Hsieh, Y., Wang, C., Wu, S., Chen, P., Sheu, C., & Hsieh, C. (2007). Establishing the

minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(3), 233–238.

doi:10.1177/1545968306294729

Iosa, M., Morone, G., Fusco, A., Bragoni, M., Coiro, P., Multari, M., ... Paolucci, S. (2012). Seven Capital Devices for the Future of Stroke Rehabilitation. *Stroke Research and Treatment*, 2012, 187965.

Iosa, M., Morone, G., Ragolini, M. R., Fusco, A., & Paolucci, S. (2013). Motor strategies and bilateral transfer in sensorimotor learning of patients with subacute stroke and healthy subjects. A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(3), 291–299.

Javadi, A. H., Cheng, P., & Walsh, V. (2012). Short duration transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates verbal memory. *Brain Stimulation*, 5(4), 468–474. doi:10.1016/j.brs.2011.08.003

Jo, J. M., Kim, Y., Ko, M., Ohn, S. H., Joen, B., & Lee, K. H. (2009). Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 88(5), 404–409. doi:10.1097/PHM.0b013e3181a0e4cb

Khedr, E. M., Shawky, O. A., El-Hammady, D. H., Rothwell, J. C., Darwish, E. S., Mostafa, O. M., & Tohamy, A. M. (2013). Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 592–601. doi:10.1177/1545968313484808

Kim, D., Lim, J., Kang, E. K., You, D. S., Oh, M., Oh, B., & Paik, N. (2010). Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Recovery in Patients with Subacute Stroke: *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*,

89(11), 879–886. doi:10.1097/PHM.0b013e3181f70aa7

Könönen, M., Tarkka, I. M., Niskanen, E., Pihlajamäki, M., Mervaala, E., Pitkänen, K., & Vanninen, R. (2012). Functional MRI and motor behavioral changes obtained with constraint-induced movement therapy in chronic stroke. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 19(4), 578–586. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03572.x

Lee, K., Carson, L., Kinnin, E., & Patterson, V. (1989). The Asworth scale: A reliable and reproducible method of measuring spasticity. *J. Neurol. Rehabil*, 3, 205-2099.

Lee, S. J., & Chun, M. H. (2014). Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(3), 431–438. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.027

Lente, R. (2010). *Cem bilhões de neurônios?* (2º ed). São Paulo, São Paulo: Atheneu.

Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1161–1167. doi:10.1016/j.clinph.2009.01.022

Lima, M. L. de. (2010). *Qualidade de vida de indivíduos com acidente vascular encefálico e de seus cuidadores* (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17139/tde-12022011-091900/>

Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176–2184. doi:10.1212/WNL.0b013e318202013a

Lotufo, P. A. (2005). Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Medical Journal*,

123(1), 3–4. doi:/S1516-31802005000100001

Madhavan, S., Weber, K. A., 2nd, & Stinear, J. W. (2011). Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation. *Experimental Brain Research*, 209(1), 9–17.  
doi:10.1007/s00221-010-2511-0

Mahmoudi, H., Haghighi, A. B., Petramfar, P., Jahanshahi, S., Salehi, Z., & Fregni, F. (2011). Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability and Rehabilitation*, 33(15-16), 1383–1388.  
doi:10.3109/09638288.2010.532283

Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: the barthel index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.

Mark, V. W., & Taub, E. (2004). Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22(3-5), 317–336.

Mark, V. W., Taub, E., Bashir, K., Uswatte, G., Delgado, A., Bowman, M. H., ... Cutter, G. R. (2008). Constraint-Induced Movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 992–994. doi:10.1177/1352458508090223

Marquez, J., van Vliet, P., McElduff, P., Lagopoulos, J., & Parsons, M. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS): Does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *International Journal of Stroke*. Advance online publication. doi:10.1111/ijss.12169

Marquez, J., van Vliet, P., McElduff, P., Lagopoulos, J., & Parsons, M. (2013b). Transcranial direct current stimulation (tDCS): Does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *International Journal of Stroke: Official*

*Journal of the International Stroke Society*. doi:10.1111/ijss.12169.

Mattos, T., Veríssimo, T. (2013). Uso da terapia de contensão induzida no tratamento do membro superior parético em pacientes pós acidente vascular encefálico. *8ª Mostra de Produção Científica da Pós-graduação Lato Sensu*. Goiás: Pontifícia Universidade Católica.

Meinzer, M., Lindenberg, R., Darkow, R., Ulm, L., Copland, D., & Flöel, A. (2014).

Transcranial direct current stimulation and simultaneous functional magnetic resonance imaging. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (86).

doi:10.3791/51730

Miranda, R. D., Gomes, R. A. F., Feitosa, A. M. D., Gomes, M. A. M., & Uehara, C. A.

(2009). Hipertensão sistólica isolada e risco associado ao acidente vascular encefálico: implicações para o tratamento. *Rev Bras Hipertens*, 16(1), 29–33.

Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J.,

... CONSORT. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery (London, England)*, 10(1), 28–55. doi:10.1016/j.ijssu.2011.10.001

Monfils, M.-H., Plautz, E. J., & Kleim, J. A. (2005). In search of the motor engram:

motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 11(5), 471–483. doi:10.1177/1073858405278015

Morris, D. M., Uswatte, G., Crago, J. E., Cook, E. W., 3rd, & Taub, E. (2001). The

reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity function after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(6), 750–755.

doi:10.1053/apmr.2001.23183

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin,

- I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56(3), 255–276.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A., Roth, A., Kuo, M.-F., Fischer, A. K., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2007). Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(14), 3807–3812. doi:10.1523/JNEUROSCI.5348-06.2007
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003a). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(4), 619–626. doi:10.1162/089892903321662994
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003b). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(4), 619–626. doi:10.1162/089892903321662994
- O'Sullivan, S., & Schmitz, T. (2003). *Fisioterapia: Avaliação e tratamento*. São Paulo: Manole.
- Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. (2013). Effects of anodal and

- cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J Rehabil Med*, 45(2): 137–140.
- Okano, A. H., Montenegro, R. A., Farinatti, P. de T. V., Li, L. M., Brunoni, A. R., & Fontes, E. B. (2013). Brain stimulation for health and exercise performance improvement. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 27(2), 315–332. doi:10.1590/S1807-55092013005000009
- Okubo, P. (2008). *Detecção de disfagia na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico. Proposição de conduta baseada na caracterização dos fatores de risco* (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-11092008-145314/>
- Organization, W. H. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. World Health Organization. Recuperado de <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=Z8uwPwIPUw4C&oi=fnd&pg=PR1&dq=%22A.4.6+Burden+of+neurological+disorders,+in+YLDs,+by+cause%22+%22research+belonged+to+many+different+areas+that%22+%22of+the+brain+is+necessary.+Scienti%EF%AC%81c+and+technological%22+%22country+income+category,+projections+for+2005,+2015+and%22+%22&ots=gflBF6XyWo&sig=VNP905ckdqq3KPpIeRVW11CQ-Gk>
- Ozdemir, F., Birtane, M., Tabatabaei, R., Ekuklu, G., & Kokino, S. (2001). Cognitive evaluation and functional outcome after stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 80(6), 410–415.
- Page, S. J., Levine, P., & Leonard, A. C. (2005). Modified constraint-induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 19(1), 27–32. doi:10.1177/1545968304272701

- Paolucci, S., Antonucci, G., Grasso, M. G., Morelli, D., Troisi, E., Coiro, P., & Bragoni, M. (2000). Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in Italy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 81*(6), 695–700. doi:10.1053/apmr.2000.5583
- Parente, F., Fernandes, A., Pinheiro, B., Isidoro, A., Barbosa, V., Torres, S., & Ferreira, A. P. Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico–Impacto Clínico e Social Uma experiência num Hospital Distrital. *Medicina Interna, 9*(3), 133-147.  
Recuperado de  
[http://www.spmi.pt/revista/vol09/v09\\_n3\\_AVC\\_Hemorragico.pdf](http://www.spmi.pt/revista/vol09/v09_n3_AVC_Hemorragico.pdf)
- Pekna, M., Pekny, M., & Nilsson, M. (2012). Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke, 43*(10), 2819–2828.  
doi:10.1161/STROKEAHA.112.654228
- Pereira, N., Michaelsen, S., Menezes, I., Ovando, A., Lima, R., Teixeira-Salmela, L. (2011). Confiabilidade da versão brasileira do Wolf Motor Function Test em adultos com hemiparesia. *Rev Bras Fisioter, 15*(3), 257-265.
- Plautz, E. J., Barbay, S., Frost, S. B., Friel, K. M., Dancause, N., Zoubina, E. V., ... Nudo, R. J. (2003). Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurological research, 25*(8), 801–810.
- Plow, E. B., Cunningham, D. A., Beall, E., Jones, S., Wyant, A., Bonnett, C., ... Machado, A. (2013). Effectiveness and neural mechanisms associated with tDCS delivered to premotor cortex in stroke rehabilitation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials, 14*, 331. doi:10.1186/1745-6215-14-331
- Pollock, A., Baer, G., Pomeroy, V., & Langhorne, P. (2007). Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function

- following stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001920. doi:10.1002/14651858.CD001920.pub2
- Polotsky, H. N., & Polotsky, A. J. (2010). Metabolic implications of menopause. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(5), 426–434. doi:10.1055/s-0030-1262902
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208–214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257–2260.
- Raffin, E., & Siebner, H. R. (2014). Transcranial brain stimulation to promote functional recovery after stroke: *Current Opinion in Neurology*, 27(1), 54–60. doi:10.1097/WCO.0000000000000059
- Reis, F. B. dos, Lopes, A. D., Faloppa, F., & Ciconelli, R. M. (2008). The relevance of trial quality to find the best evidence. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 43(6), 209–216. doi:10.1590/S0102-36162008000600001
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., ... Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1590–1595.
- Riberto, M. (2008). *Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia: um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado* (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-13022009-134542/>

- Rosa, M. A., Odebrecht, M., Rigonatti, S. P., & Marcolin, M. A. (2004a). Eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana: semelhanças e diferenças. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(5), 243–250.
- Rosa, M. A., Odebrecht, M., Rigonatti, S. P., & Marcolin, M. A. (2004b). Magnetic convulsive therapy: seizure induction with TMS. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(5), 262–265. doi:10.1590/S0101-60832004000500011
- Rossi, C., Sallustio, F., Di Legge, S., Stanzione, P., & Koch, G. (2013). Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 20(1), 202–204. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x
- Roth, E. J., Heinemann, A. W., Lovell, L. L., Harvey, R. L., McGuire, J. R., & Diaz, S. (1998). Impairment and disability: their relation during stroke rehabilitation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 79(3), 329–335.
- Saliba, V. (2009). *Tradução e adaptação transcultural da escala Motor Activity Log para avaliação da quantidade e qualidade de uso do membro superior de hemiplégicos*. (Tese de Doutorado). Universidade Federal de Minas Gerais. Recuperado de [http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select\\_action=&co\\_obra=169194](http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=169194)
- Santos, E. (2012). Estresse percebido dos idosos após o acidente vascular cerebral. (Dissertação de Mestrado). Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-14012013-161313/pt-br.php>
- Shavitt, R. G., Ferrão, Y. A., Bravo, M. C., Belotto, C., Lopes Junior, A., & Miguel, E.

- C. (2001). Transtorno obsessivo-compulsivo resistente: conceito e estratégias de tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23, 52–57. doi:10.1590/S1516-44462001000600016
- Shiozawa, P., Silva, D., Enokibara, M., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the Treatment of Persistent Visual and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Case Study. *Brain Stimulation*, 6(5), 831–833. doi:10.1016/j.brs.2013.03.003
- Shulman, K. I., Herrmann, N., Brodaty, H., Chiu, H., Lawlor, B., Ritchie, K., & Scanlan, J. M. (2006). IPA survey of brief cognitive screening instruments. *International Psychogeriatrics / IPA*, 18(2), 281–294. doi:10.1017/S1041610205002693
- Simis, M., Adeyemo, B. O., Medeiros, L. F., Miraval, F., Gagliardi, R. J., & Fregni, F. (2013). Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, 24(17), 973–975. doi:10.1097/WNR.0000000000000021
- Singh, P., & Pradhan, B. (2013). Study to assess the effectiveness of modified constraint-induced movement therapy in stroke subjects: A randomized controlled trial. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(2), 180. doi:10.4103/0972-2327.112461
- Sirtori, V., Corbetta, D., Moja, L., & Gatti, R. (2009). Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004433. doi:10.1002/14651858.CD004433.pub2
- Sloan, R.L., Sinclair, W., Thompson, J., Taylor, S., & Pentland, B. (1992). Inter-rater reliability of the modified Ashworth scale for spasticity in hemiplegic patients. I

- J. Rehabil. Res.*, 15, 158-61.
- Sousa, M. C.-B. C. (2007). *Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira: importância dos dados regionais para o planeamento de saúde*. (Tese de Doutorado). Covilhã: Universidade da Beira Interior.
- Sousa, R., Terra, F., Carbonero, F., & Campos, D. (2012). Terapia de Restrição e Indução do Movimento em Hemiparéticos. *Revista Neurociências*, 20, 604–611. doi:10.4181/RNC.2012.20.759.8p
- Souza, R. F. (2009). O que é um estudo clínico randomizado? *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 42(1). Recuperado de <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/199/0>
- Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G., & Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *The Journal of Physiology*, 543(Pt 2), 699–708.
- Sterr, A., Elbert, T., Berthold, I., Kölbl, S., Rockstroh, B., & Taub, E. (2002). Longer versus shorter daily constraint-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(10), 1374–1377.
- Sullivan, K. (2007). On "Modified constraint-induced therapy..." Page and Levine. *Phys Ther.* 2007;87:872 878. *Phys Ter*, 87(11), 1560. Recuperado de <http://ptjournal.apta.org/content/87/7/872/reply#content-block>
- Takeuchi, N., & Izumi, S. (2012). Noninvasive Brain Stimulation for Motor Recovery after Stroke: Mechanisms and Future Views. *Stroke Research and Treatment*, 2012, 1–10. doi:10.1155/2012/584727
- Tamanini, R. (2013). *Representações sociais de cuidadores domiciliares de idosos pós Acidente Vascular Encefálico*. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo.

Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17139/tde-20022013-162940/>

- Taub, E., Uswatte, G., Mark, V. W., Morris, D. M., Barman, J., Bowman, M. H., ... Bishop-McKay, S. (2013). Method for enhancing real-world use of a more affected arm in chronic stroke: transfer package of constraint-induced movement therapy. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *44*(5), 1383–1388. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000559
- Taub, E., Uswatte, G., & Pidikiti, R. (1999). Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, *36*(3), 237–251.
- Teixeira, I. (2008). O envelhecimento cortical ea reorganização neural após o acidente vascular encefálico (AVE): implicações para a reabilitação. *Ciência & Saúde Coletiva*, *13*(Sup 2), 2171–8.
- Terroni, L. de M. N., Mattos, P. F., Sobreiro, M. de F. M., Guajardo, V. D., Fráguas, R. (2009). Depressão pós-AVC: aspectos psicológicos, neuropsicológicos, eixo HHA, correlato neuroanatômico e tratamento. *Revista de Psiquiatria Clínica*, *36*(3), 100–108.
- Theodore, W. H. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Epilepsy Currents*, *3*(6), 191–197. doi:10.1046/j.1535-7597.2003.03607.x
- Umphred, D. *Reabilitação Neurológica*. (2009). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Uswatte, G., & Taub, E. (2013). Constraint-induced movement therapy: a method for harnessing neuroplasticity to treat motor disorders. *Progress in Brain Research*, *207*, 379–401. doi:10.1016/B978-0-444-63327-9.00015-1
- Vandermeeren, Y., Lefebvre, S., Desfontaines, P., & Laloux, P. (2013). Could dual-hemisphere transcranial direct current stimulation (tDCS) reduce spasticity after

stroke? *Acta Neurologica Belgica*, 113(1), 87–89. doi:10.1007/s13760-012-0163-5

Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 527–565. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100

Williams, J. A., Imamura, M., & Fregni, F. (2009). Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41(5), 305–311. doi:10.2340/16501977-0356

Winter, J., Hunter, S., Sim, J., & Crome, P. (2011). Hands-on therapy interventions for upper limb motor dysfunction following stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD006609. doi:10.1002/14651858.CD006609.pub2

Wu, D., Qian, L., Zorowitz, R. D., Zhang, L., Qu, Y., & Yuan, Y. (2013). Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(1), 1–8. doi:10.1016/j.apmr.2012.07.022

Zamberlan, A. L., & Kerppers, I. I. (2010). Mobilização Neural como um Recurso Fisioterapêutico na Reabilitação de Pacientes com Acidente Vascular Encefálico–Revisão. *Revista Salus*, 1(2). Recuperado de <http://revistas.unicentro.br/index.php/salus/article/viewArticle/688>

Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, 58(1), 26–33. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.018

## IX. Apêndice

### Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal da Paraíba

Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Departamento de Psicologia

Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC)

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**APRESENTAÇÃO:** Este texto pode eventualmente apresentar palavras ou frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos para que possamos esclarecer melhor suas dúvidas. Esta pesquisa trata-se da análise funcional e cognitiva após estimulação transcraniana por corrente contínua após Acidente Vascular Cerebral (AVC) e está sendo desenvolvida por Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, sob orientação do Prof. Natanael Antonio dos Santos, do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC), vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social da Universidade Federal da Paraíba.

**TÍTULO DA PESQUISA:** Programa de Assistência ao Paciente após Acidente Vascular Cerebral (PROAVC)

**OBJETIVOS:** Essa pesquisa se propõe a verificar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes após acidente vascular cerebral, tendo como parâmetros o desempenho funcional e cognitivo dos participantes.

**PROCEDIMENTOS:** Inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua) tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas cognitivas (como memória e atenção) e funcionais (dificuldade para andar e pegar objetos, por exemplo) de algumas pessoas. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo vão ser estimulados com o aparelho mencionado acima por 20 minutos, por 10 dias seguidos (com exceção dos finais de semana). Alguns aparelhos vão estar ligados e outros não, mas você não vai saber disso, apenas o profissional que aplicar as esponjas na sua cabeça. Assim, vamos saber se o aparelho realmente funciona para redução dos problemas funcionais e cognitivos decorrentes do AVC. É

importante você estar ciente de que, independentemente do tipo de estimulação recebida, será ofertado tratamento fisioterapêutico, durante os 10 dias de neuroestimulação, com uma técnica chamada TRIM (Terapia de Restrição e Indução ao Movimento), que estimula o uso do membro afetado, enquanto o membro sadio permanece imobilizado. Você realizará sessões diárias, por 3 horas seguidas, com um Fisioterapeuta, que lhe orientará sobre os procedimentos para manter os princípios da técnica, durante sua rotina de atividades no restante do dia. Se você concordar em fazer parte do estudo, nós iremos aplicar vários testes para saber como você está antes, depois e um mês após o final do tratamento. São testes para ver como você sente que a sua vida está, quais as dificuldades com a realização de atividades no dia-a-dia com, como está sua atenção, memória e suas emoções. Caso você receba estimulação simulada e não tenha obtido resposta, o pesquisador irá lhe convidar para, no decorrer de 01 mês de início da pesquisa, ser submetido à estimulação ativa, seguindo o mesmo protocolo explicado acima (durante 10 dias, por 20 minutos), a fim de lhe assegurar a garantia de tratamento com corrente real, respeitando as normas éticas.

**POSSIBILIDADE DE SEGUIMENTO:** Se você tiver apresentado melhora clínica com corrente real, será convidado a permanecer na pesquisa, recebendo estimulação ativa por 12 meses. A corrente será aplicada durante 05 dias seguidos, por 20 minutos, a cada 02 meses. Também serão aplicados os mesmos testes funcionais e cognitivos explicados acima após as 05 sessões periódicas de estimulação até o término do período (01 ano). Desta forma, objetivamos realizar um acompanhamento de sua evolução por um período mais longo de tempo. Caso você tenha conseguido melhorar clinicamente, sem ter recebido estimulação ativa, você será dispensado para tratamento em outros serviços de reabilitação, pois este é um indicativo de que, para você, não foi necessária a aplicação de corrente real para que o benefício funcional e cognitivo fosse gerado, não existindo justificativa de lhe submeter a sessões com esta corrente por um ano.

**RISCOS E BENEFÍCIOS:** Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (2 mA), quase não se percebe, e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma ideia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 20 minutos. Dessa forma, a pesquisa traz riscos mínimos, pois você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Além disso, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofreram um acidente vascular cerebral. A pesquisa tratará um grande benefício para o aprimoramento dos procedimentos de avaliação e intervenção fisioterapêutica e neuropsicológica, principalmente no que diz respeito aos possíveis benefícios no quadro funcional e cognitivo com o uso dessa ferramenta de neuroestimulação. Após o estudo, o

fisioterapeuta e o psicólogo que lhe atendeu irão fornecer orientações de como maximizar suas habilidades motoras, funcionais e cognitivas que possam estar prejudicadas. O seu acompanhante/parente ou cuidador também será orientado sobre como poderá proceder para promover seu bem-estar e minimizar os desconfortos decorrentes do AVC (como lhe ajudar no dia-a-dia, fazer atividades relacionadas à memória, como lembrar de fatos passados e recentes, dentre outras). Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você.

**RESSARCIMENTO:** Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. A participação será de livre e espontânea vontade e caso haja algum custo financeiro adicional referente a participação na pesquisa será feito o devido ressarcimento.

**CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:** Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no Departamento de Psicologia da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética.

Para tanto, solicitamos, além de sua participação voluntária durante a pesquisa, sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação e intervenção, seu nome será mantido em sigilo.

**Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com:** Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade ou Natanel Antonio dos Santos – Laboratório de Percepção, Neurociência e Comportamento (LPNeC), Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, Departamento de Psicologia, Centro de Ciências Humanas e Letras, UFPB - Campus I, Cidade Universitária, João Pessoa, Paraíba, Brasil. *Telefone:* (83) 3216 -7006. *E-mail:* [suellenmsandrade@hotmail.com](mailto:suellenmsandrade@hotmail.com)

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPB – Cidade Universitária / Campus I  
Bloco Arnaldo Tavares, sala 812 – Fone: (83) 3216-7791.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro estar ciente e informado(a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

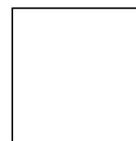
---

Assinatura do Participante da Pesquisa  
ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

---

Assinatura da Testemunha



Polegar Direito

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

---

Assinatura do Pesquisador Participante

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

## X. Anexos

### Anexo 1. Declaração de autorização e parceria – Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena



GOVERNO DO ESTADO DA PARAÍBA  
HOSPITAL ESTADUAL DE EMERGÊNCIA E TRAUMA  
SENADOR HUMBERTO LUCENA  
NÚCLEO DE ESTÁGIO, CAPACITAÇÃO E EVENTOS – NECE

CRUZ VERMELHA  
BRASILEIRA

João Pessoa, 10 setembro 2013.

### TERMO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO

Declaramos para os devidos fins que a pesquisa intitulada “**PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA AO PACIENTE APÓS O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (PROAVC)**”, a ser desenvolvida pela pesquisadora **Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade**, sob orientação **Ddo. Natanael Antonio dos Santos** está autorizada para ser realizada junto a este Serviço.

Outrossim, informamos que para ter acesso a qualquer Serviço da Rede Estadual de Saúde da Paraíba, fica condicionado a apresentação da Certidão de Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, devidamente credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, ao Serviço que receberá a pesquisa.

Sem mais,

Atenciosamente,



---

**Efigênia Maria Lino**  
Coordenadora - Núcleo de Estágio Capacitação e Eventos  
Efigênia Maria Lino  
Coordenadora NECE  
CVB/HEETSHL

Av. Orestes Lisboa, s/n- CEP: 58031-090 – Conj. Pedro Gondim - João Pessoa/PB - Brasil - Fone/Fax:(0xx83)3216-5700 /3218-7773

## Anexo 2. Comitê de Ética em Pesquisa da UFPB



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

### CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 5ª Reunião realizada no dia 22/05/2014, o Projeto de pesquisa intitulado: “PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA AO PACIENTE APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL” da pesquisadora Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade. Protocolo 0111/14. CAAE: 30163714.0.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.

  
Andressa Márcia da C. Lima  
Mat. SIAPE 1117510  
Secretária do CEP-CCS-UFPB

Anexo 3. Índice de Barthel

## Escala de Barthel

ATIVIDADE	PONTUAÇÃO
<b>ALIMENTAÇÃO</b> 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc, ou dieta modificada 10 = independente	
<b>BANHO</b> 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)	
<b>ATIVIDADES ROTINEIRAS</b> 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/dentes/barbear	
<b>VESTIR-SE</b> 0 = dependente 5 = precisa de ajuda mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zippers, laços, etc.)	
<b>INTESTINO</b> 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente	
<b>SISTEMA URINÁRIO</b> 0 = incontinente, ou cateterizado e incapaz de manejo 5 = acidente ocasional 10 = continente	

<p><b>USO DO TOILET</b>  0 = dependente  5 = precisa de alguma ajuda parcial  10 = independente ( pentear-se, limpar-se)</p>	
<p><b>TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA)</b>  0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado  5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar  10 = pouca ajuda (verbal ou física)  15 = independente</p>	
<p><b>MOBILIDADE (EM SUPERFICIES PLANAS)</b>  0 = imóvel ou &lt; 50 metros  5 = cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, &gt; 50 metros  10 = caminha com a ajuda de uma pessoa (verbal ou física) &gt; 50 metros  15 = independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) &gt; 50 metros</p>	
<p><b>ESCADAS</b>  0 = incapacitado  5 = precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado)  10 = independente</p>	

Anexo 4. Escala de Ashworth

<b>ESCALA MODIFICADA DE ASHWORTH</b>	
<b>Classificação da Espasticidade</b>	
<b>Grau</b>	<b>Descrição</b>
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender e liberar, ou por mínima resistência ao final da amplitude de movimento, quando a parte (ou as partes) afetada é movimentada em flexão e extensão.
1+	Discreto aumento no tônus muscular, manifestado pelo apreender, seguido de mínima resistência através do resto (menos da metade) da amplitude de movimento.
2	Marcante aumento do tônus muscular através da maior parte da amplitude de movimento, porém as partes afetadas são facilmente movimentadas.
3	Considerável aumento do tônus muscular; movimentos passivos dificultados.
4	A parte (ou partes) afetada mostra-se rígida à flexão ou extensão.

## Anexo 5. Wolf Motor Function Test

### A. Tempo de execução da Tarefa

Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Teste (checagem 1): Pré-tratamento: \_\_\_\_ Pós-tratamento: \_\_\_\_ Seguimento: \_\_\_\_  
 Teste do braço (checagem 1): Mais afetado \_\_\_\_\_ Menos afetado \_\_\_\_\_

Tarefa	Tempo	Habilidade funcional (HF)	Comentário
1. Antebraço na mesa			012345
2. Antebraço na caixa			012345
3. Extensão de cotovelo			012345
4. Extensão do cotovelo (com peso)			012345
5. Mão na mesa			012345
6. Mão na caixa			012345
7. Com peso na caixa*			_____g
8. Alcançar e retroceder			012345
9. Levantar lata			012345
10. Levantar lápis			012345
11. Levantar clipe de papel			012345
12. Empilhar peças			012345
13. Virar cartas			012345
14. Força de preensão*			_____Kgf
15. Virar chave			012345
16. Dobrar toalha			012345
17. Levantar cesta			012345

\* os itens de força não são incluídos no desempenho final do tempo ou na HF

**Descrição das tarefas do WMFT**

- Antebraço na mesa (de lado): colocar o antebraço na mesa fazendo abdução de ombro.
- Antebraço na caixa (de lado): colocar o antebraço na caixa fazendo abdução de ombro.
- Extensão de cotovelo (de lado): Levar a mão do outro lado da mesa estendendo o cotovelo.
- Extensão de cotovelo com peso (de lado): Empurrar o peso para o outro lado da mesa estendendo o cotovelo.
- Mão na mesa (de frente): Colocar a mão testada na mesa.
- Mão na caixa (de frente): Colocar a mão na caixa.
- Alcançar e retroceder (de frente): Puxar peso de 1 kg através da mesa usando flexão de cotovelo, antebraço na posição neutra e mão em concha.
- Levantar lata (de frente): Levantar a lata e aproximá-la dos lábios com preensão cilíndrica.
- Levantar lápis (de frente): Levantar lápis usando preensão com três dedos.
- Levantar clipe de papel (de frente): Levantar um clipe de papel usando pinça polpa-polpa.
- Empilhar peças de dama (de frente): Empilhar três peças de dama.
- Virar cartas (de frente): Virar três cartas usando a pinça e supinação de antebraço.
- Virar chave na fechadura (de frente): Utilizando a pinça da chave, virá-la para ambos os lados e voltar ao meio.
- Dobrar toalha (de frente): Dobrar toalha longitudinalmente, em seguida, usa a mão testada para dobrar a toalha ao meio novamente.
- Levantar a cesta (de pé): Pegar a cesta pela alça e colocá-la na superfície ao lado.

## B. Escala de Habilidade Funcional (EHF)

Escala de Habilidade Funcional (EHF)	
A - Versão modificada	B - Tradução literal
0 - Não realiza nenhuma tentativa de movimentar o membro superior sendo testado.	0 - Não realiza nenhuma tentativa de movimentar o membro superior sendo testado.
1 - Apesar da tentativa de usá-lo, o membro sendo testado não é funcional, pois não conclui a tarefa. O membro superior que não está sendo testado pode ser usado para mover o membro superior sendo testado e/ou o movimento observado tem predomínio de sinergia anormal ou há incoordenação entre os segmentos.	1 - Membro superior sendo testado não participa funcionalmente, embora haja tentativa de usá-lo.
2 - Realiza, mas requer assistência do avaliador para menores ajustes ou mudança de posição, ou requer mais de duas tentativas para completar a tarefa e/ou realiza muito devagar. Pode haver influência da sinergia anormal, ou é realizada com movimentação compensatória excessiva de tronco, cabeça ou membro superior contralateral, ou falta controle proximal e habilidade motora fina. Em tarefas bilaterais, o membro superior sendo testado pode servir apenas como um auxiliador.	2 - Realiza, mas requer assistência do avaliador para menores ajustes ou mudança de posição do objeto, ou requer mais de duas tentativas para completar a tarefa, ou realiza muito devagar. Em tarefas bilaterais, o membro superior sendo testado pode servir apenas como um auxiliador.
3 - Realiza, mas o movimento é influenciado por algum grau de sinergia anormal ou compensação ou padrões primitivos de preensão. É realizado devagar ou com esforço e incoordenação moderada e falta de precisão, atividades de resistência são realizadas com dificuldade.	3 - Realiza, mas o movimento é influenciado por algum grau de sinergia ou é realizado devagar ou com esforço.
4 - Realiza; movimento é próximo do normal*, mas ligeiramente mais lento, pode haver falta de precisão, coordenação fina ou fluidez.	4 - Realiza; movimento é perto do normal*, mas ligeiramente mais lento, pode haver falta de precisão, coordenação fina ou fluidez.
5 - Realiza; movimento parece ser normal*. Atividade fluida e coordenada, velocidade do movimento dentro dos limites normais.	5 - Realiza; movimento parece ser normal*.

(\*) Para determinação do normal, o membro superior menos afetado pode ser utilizado como índice disponível para comparação, com dominância do membro superior pré-morbididade levado em consideração.

## Anexo 6. Motor Activity Log

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Visita \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_

	Escala de Valores	Escala de Sucesso	
1.Acender a luz no interruptor	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
2.Abrir uma gaveta	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
3.Retirar uma peça de roupa de uma gaveta	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
4.Atender o telefone	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
5.Limpar o balcão da cozinha ou outra superfície	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
6.Sair do carro (inclui apenas o movimento necessário para se levantar do banco e sair para fora do carro, depois de aberta a porta)	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
7.Abrir o frigorífico	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
8.Abrir uma porta rodando o puxador	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____
9.Usar o comando da Televisão	_____	_____	se não, porquê?(usar código) _____ Comentários _____

Anexo 7. Montreal Cognitive Assessment

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)** Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: / /  
**Versão Experimental Brasileira** Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: / /  
Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos			
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		5			
NOMEAÇÃO									
						3			
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa							
		2ª tentativa							
ATENÇÃO		Leia a seqüência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [ ] 7 4 2				2	
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				1	
		Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93    [ ] 86    [ ] 79    [ ] 72    [ ] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto				3	

## Anexo 8. Teste de Stroop

### STROOP TEST (Versão Victória)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

RETÂNGULOS				PALAVRAS				CORES			
V	R	A	M	V	R	A	M	V	R	A	M
R	M	V	A	R	M	V	A	R	M	V	A
A	V	R	M	A	V	R	M	A	V	R	M
M	R	A	V	M	R	A	V	M	R	A	V
R	A	V	M	R	A	V	M	R	A	V	M
M	V	A	R	M	V	A	R	M	V	A	R

Tempo: I) \_\_\_\_\_ II) \_\_\_\_\_ III) \_\_\_\_\_  
 Erros: I) \_\_\_\_\_ II) \_\_\_\_\_ III) \_\_\_\_\_

Anexo 9. Span de dígitos – WAISS

	<b>REGRA DE INTERRUÇÃO</b> Dígitos ordem Direta e Inversa Escore de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item Aplicar sempre as 2 tentativas de cada		<b>PONTUAÇÃO</b> Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.		
Início 	<b>Dígitos Ordem Direta</b> Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativas 0 ou 1 Pontos Itens 0, 1 ou 2	<b>Dígitos Ordem Inversa</b> Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativas 0 ou 1 Pontos Itens 0, 1 ou 2	
1.	1 1 - 7 2 6 - 3		1.	1 2 - 4 2 5 - 7	
2.	1 5 - 8 - 2 2 6 - 9 - 4		2.	1 4 - 1 - 5 2 6 - 2 - 9	
3.	1 6 - 4 - 3 - 9 2 7 - 2 - 8 - 6		3.	1 3 - 2 - 7 - 9 2 4 - 9 - 6 - 8	
4.	1 4 - 2 - 7 - 3 - 1 2 7 - 5 - 8 - 3 - 6		4.	1 1 - 5 - 2 - 8 - 6 2 6 - 1 - 8 - 4 - 3	
5.	1 6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3 2 3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		5.	1 5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8 2 7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	
6.	1 5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8 2 4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		6.	1 8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5 2 4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	
7.	1 3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7		7.	1 7 - 2 - 6 - 1 - 9 - 6	
Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)					