

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

AMANDA VITÓRIA LACERDA DE ARAÚJO

Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência sobre a função sensorial e motora de indivíduos com Lesão Medular incompleta

São Paulo

2018

AMANDA VITÓRIA LACERDA DE ARAÚJO

Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência sobre a função sensorial e motora de indivíduos com Lesão Medular incompleta

Versão original

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:

Desempenho Físico e Motor

Orientador:

Prof. Dr. Fernando Henrique Magalhães

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)
CRB 8 - 4936

Araújo, Amanda Vitória Lacerda de

Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência sobre a função sensorial e motora de indivíduos com Lesão Medular incompleta / Amanda Vitória Lacerda de Araújo ; orientador, Fernando Henrique Magalhães. – 2018

59 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo
Versão original

1. Controle motor. 2. Reabilitação motora. 3. Plasticidade neuronal. 4. Estimulação cerebral. 5. Estimulação magnética transcraniana. I. Magalhães, Fernando Henrique, orient. II. Título

CDD 22.ed. – 612.76

Título: Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência sobre a função sensorial e motora de indivíduos com Lesão Medular incompleta

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:

Desempenho Físico e Motor

Aprovado em: ___ / ___ / _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Julgamento: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Julgamento: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Julgamento: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Á Deus, pela presença em todos os momentos da minha vida, iluminação dos meus caminhos e por me dar forças para agir corretamente e com perseverança para atingir os meus objetivos de vida.

Aos meus pais, por todos os ensinamentos, apoio, amor e incentivo que me tornaram a pessoa que sou.

Ao meu noivo, pela compreensão nos momentos de ausência, pela atenção nos momentos difíceis, pelo apoio aos meus objetivos e por se fazer presente em todas as minhas conquistas.

Á Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade de concretização de uma etapa de extrema importância na minha vida.

Ao Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, pela oportunidade de aprendizado e crescimento científico e por acreditar no meu potencial.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Henrique Magalhães, pela contribuição meu crescimento científico e profissional, pela dedicação, extrema atenção e incentivo.

Á querida professora Dra Valéria Ribeiro Nogueira Barbosa, pelo apoio constante e incentivo acadêmico.

Aos amigos e à minha irmã, por todo companheirismo e ajuda nos momentos em que mais precisei.

Á CAPES pelo apoio financeiro para execução do estudo, sendo parte importante da concretização de uma etapa de crescimento científico e profissional.

RESUMO

ARAÚJO, Amanda Vitória Lacerda de. **Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência sobre a função sensorial e motora de indivíduos com Lesão Medular incompleta**. 2018. 59 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Versão original.

A Lesão Medular incompleta (LMi) é uma condição gerada por processos lesionais que afetam parcialmente a integridade da medula espinhal, ocasionando comprometimento na função sensório-motora devido ao declínio do funcionamento das vias medulares. Tal comprometimento impacta diretamente em aspectos físicos, psicológicos e sociais, com consequente redução da qualidade de vida e da independência funcional. Dessa forma, uma reabilitação efetiva requer a redução dos danos ocasionados pela LMi e, portanto, depende de técnicas capazes de favorecer a neuroplasticidade dos circuitos medulares remanescentes. A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência é uma técnica capaz de induzir aumento na excitabilidade do córtex motor primário, trato córtico-espinhal e medula espinhal, facilitando o desenvolvimento da conectividade responsável pela melhora sensório-motora e funcional. Objetivou-se avaliar os efeitos da EMTr de alta frequência aplicada sobre a área dos membros inferiores em M1 na função sensório-motora e nos níveis de espasticidade em indivíduos com LMi crônica. Esse estudo duplo-cego, placebo controlado avaliou quinze indivíduos com LMi crônica (35.3 ± 7.9 anos, média \pm desvio padrão) incluídos sequencialmente em cinco sessões de EMTr placebo e cinco sessões de EMTr ativa à 5Hz, separadas por um período de repouso de uma semana. Avaliações clínicas foram feitas antes e depois de da EMTr placebo e ativa. Foram observadas mudanças estatisticamente significativas nos escores motores do International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI) ($T(1, 14) = 5.359$, $P < 0.001$), as quais foram acompanhadas de tamanhos de efeito clinicamente significativos. A sensibilidade superficial avaliada pelo ISNCSCI também apresentou mudanças estatisticamente significativas nos escores após EMTr ativa ($T(1, 14) = 2.223$, $P < 0.043$). Não foram observadas mudanças nos níveis de espasticidade. Nenhum participante relatou efeitos adversos graves, com exceção de dor de cabeça transitória após algumas sessões. O presente estudo encontrou mudanças estatísticas e clínicas consistentes na função sensório-motora em indivíduos com LMi crônica

após EMTr ativa. Dessa forma, essa técnica pode ser uma forma efetiva de reabilitação em indivíduos com LMi.

Palavras-chave: Lesão Medular Incompleta. Função sensório-motora. Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva. Plasticidade. Reabilitação motora.

ABSTRACT

ARAÚJO, Amanda Vitória Lacerda de. **Effect of high frequency Transcranial Magnetic Stimulation on sensory and motor function of individuals with incomplete Spinal Cord Injury**. 2018. 59 p. Dissertation (Master of Science) – Postgraduate Program in Physical Activity Sciences, School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2018. Original version.

Incomplete Spinal Cord Injury (iSCI) is a condition generated by lesional processes that partially affect the integrity of the spinal cord, causing impairment in the sensorimotor function due to the decline in the functioning of the spinal cord. Such impairment directly impacts on physical, psychological and social aspects, with consequent reduction of quality of life and functional independence. Thus, effective rehabilitation requires the reduction of the damage caused by iSCI and, therefore, depends on techniques capable of favoring the neuroplasticity of the remaining medullary circuits. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a technique capable of inducing increased excitability of the primary motor cortex, corticospinal tract and spinal cord, facilitating the development of connectivity responsible for sensorimotor and functional improvement. The objective of this study was to evaluate the effects of high frequency applied rTMS on the lower limbs area in M1 on sensorimotor function and on spasticity levels in individuals with chronic iSCI. This double-blind, placebo-controlled study evaluated fifteen subjects with chronic iSCI (35.3 ± 7.9 years, mean \pm standard deviation) included sequentially in five placebo rTMS sessions and five sessions of active rTMS at 5Hz separated by a washout period of one week. Clinical evaluations were done before and after the placebo and active rTMS. Statistically significant changes in the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients (ISNCSCI) motor scores ($T(1, 14) = 5,359, P < 0.001$) were observed, which were accompanied by clinically significant effect sizes. The superficial sensitivity assessed by the ISNCSCI also showed statistically significant changes in the scores after active rTMS ($T(1,14) = 2,223, P < 0.043$). No changes in spasticity were observed. No participant reported severe adverse events, except for transient headache after a few sessions. The present study found consistent statistical and clinical changes in sensorimotor function in individuals with chronic iSCI after active rTMS. Thus, this technique can be an effective form of rehabilitation in individuals with iSCI.

Keywords: Spinal Cord Injury. Sensorimotor function. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Plasticity. Motor rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo do protocolo de avaliação e intervenção do estudo.....	24
Figura 2 – Esquematização do posicionamento do participante durante a EMTr ativa e circuito neuronal ativado em resposta à estimulação.....	29
Figura 3 – Fórmula para o cálculo do tamanho de efeito (d de Cohen).....	30
Figura 4 – Diagrama de fluxo TREND.....	32
Figura 5 – Mudanças nos escores motores do ISNCSCI em relação à mensuração T ₀ para as condições EMTr placebo e EMTr ativa.....	35
Figura 6 – Mudanças nos ESS (A) e ESD (B) do ISNCSCI em relação à mensuração T ₀ para condições EMTr placebo e EMTr ativa.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo (n = 15)..... 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
Cz	ponto correspondente ao vértex no Sistema Internacional 10-20 do Eletroencefalograma
EA	Efeito Adverso
EEG	Eletroencefalograma
EM	Escore Motor
EEMA	Escala Modificada de Ashworth
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
EM	Exame Neurológico
ES	Escore Sensorial
ESD	Escore Sensorial Discriminativo
ESS	Escore Sensorial Superficial
Hz	Hertz
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
ISNCSCI	International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular
iSCI	incomplete Spinal Cord Injury
LM	Lesão Medular
LMi	Lesão Medular incompleta
LMR	Limiar Motor de Repouso
ME	Medula Espinhal
M1	Córtex motor primário
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MDD	Mínima Diferença Detectável

NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-Metil D-Aspartato
PLP	Potenciação de Longo Prazo
QSD	Questionário Sociodemográfico
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
S1	Córtex somatosensorial
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T₀	Avaliações realizadas antes de qualquer intervenção
T₁	Avaliações realizadas após Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva placebo
T₂	Avaliações realizadas após Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva ativa
TE	Tamanho de Efeito
TCE	Trato Córtico-espinhal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TREND	Transparent Report of Evaluations with Nonrandomized Designs
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	19
2.1 PRIMÁRIO	19
2.2 SECUNDÁRIO	19
3 DESFECHOS	20
3.1 PRIMÁRIO	20
3.2 SECUNDÁRIO	20
4 MÉTODOS	21
4.1 PARTICIPANTES	21
4.1.1 Critérios de inclusão	21
4.1.2 Critérios de exclusão	22
4.2 TIPO DE PESQUISA	22
4.2.1 Cegamento	23
4.2.2 Período de repouso (washout)	23
4.3 INSTRUMENTOS	23
4.3.1 <i>Escore motor do International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI)</i>	24
4.3.2 <i>Escore sensorial do International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI)</i>	25
4.3.3 <i>Escala de Espasticidade Modificada de Ashworth (EEMA)</i>	25
4.3.4 <i>Questionário Sociodemográfico (QSD)</i>	25
4.3.5 <i>Mini Exame do Estado Mental (MEEM)</i>	26
4.3.6 <i>Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)</i>	26
4.3.7 <i>Eletroencefalograma (EEG)</i>	26
4.3.8 <i>Exame Neurológico (EN)</i>	27
4.4 PROCEDIMENTOS	27
4.4.1 <i>Intervenção com EMTr ativa</i>	28
4.4.2 <i>Intervenção EMTr placebo</i>	29
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.5.1 <i>Tamanho amostral</i>	30
4.5.2 <i>Análise estatística de dados</i>	30
4.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	37
7 LIMITAÇÕES	45
8 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO	56
APÊNDICE B – ANAMNESE E EXAME NEUROLÓGICO	58

1 INTRODUÇÃO

A medula espinhal (ME) é formada por substância cinza, onde estão localizados os pericários dos neurônios, e por tratos orientados longitudinalmente que são formados pelos axônios neuronais (KIRSHBLUM et al., 2014; MARINO et al., 2016). Dessa forma, a ME é a maior via de condução de informação motora e sensorial entre o cérebro e o corpo (KIRSHBLUM et al., 2014; MARINO et al., 2016).

Traumas ou processos patológicos que atingem a integridade da ME usualmente conduzem a uma condição conhecida como Lesão Medular (LM), na qual a transmissão de sinais sensoriais e motores é afetada, culminando em significativas manifestações clínicas (FECHIO et al., 2009; KIRSHBLUM et al., 2014; MARINO et al., 2016). Limitações no sistema sensorial e motor impactam diretamente em aspectos físicos, psicológicos e sociais devido à incapacidade funcional resultante da LM (CALABRO et al., 2016; ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2014; PICKETT et al., 2003). Globalmente, altas taxas de prevalência e incidência da LM são observadas, principalmente em decorrência de traumas (JAZAYERI et al., 2014; LEE et al., 2013; SINGH et al., 2014), prejudicando a qualidade de vida e independência funcional de milhares de pessoas ao redor do mundo (FECHIO et al., 2009; HERRMANN et al., 2011; HILL et al., 2009).

Quando a integridade das fibras medulares é afetada de forma parcial, ocorre preservação, em determinado grau, da função motora e sensorial abaixo do segmento medular atingido e, portanto, a lesão é denominada incompleta (LMi) (FECHIO et al., 2009). Em resposta à degradação medular e ao declínio funcional, sintomas clínicos de longo prazo (FECHIO et al., 2009; HERRMANN et al., 2011; HILL et al., 2009), tais como controle muscular prejudicado, distúrbios sensitivos, aumento do tônus muscular, reflexo de estiramento modificado e espasmos são comuns (DIETZ et al., 2007; GUNDUZ; KUMRU; PASCUAL-LEONE, 2014; SILVER et al., 2011). Dessa forma, para uma reabilitação efetiva dos indivíduos com LMi, o principal objetivo clínico é a redução desses prejuízos à função sensório-motora (BARBEAU et al., 2007, THOMPSON; WOLPAW, 2015).

Durante muitos anos, a LM foi considerada uma condição irreversível (GUNDUZ et al., 2017). No entanto, o aumento do entendimento de mecanismos de neuroplasticidade apontou uma nova perspectiva para a reabilitação na LM. Após a lesão, tentativas de regeneração espontânea ocorrem através de reorganizações adaptativas de vias remanescentes, formação de novas conexões e restituição de conexões pré-existent importantes para o processo de regeneração e de plasticidade (BEL; DA SILVA; MLADINIC, 2009;

RAINETEAU; SCHWAB, 2001). Desse modo, o sucesso nesses processos conduz a uma melhor recuperação funcional (AGUILAR et al., 2010; RAINETEAU; SCHWAB, 2001).

Considerando a LMi, uma maneira de promover a recuperação da função sensório-motora é aumentar a eficácia das conexões das fibras remanescentes do Trato Córtico-espinhal (TCE) (MARTIN, 2016). O TCE é constituído por fibras que possuem seus corpos celulares no giro pré-central do córtex cerebral, ou seja, no córtex motor primário (M1) e assumem um trajeto descendente (MACHADO; HAERTEL, 2013), contribuindo significativamente para o controle motor dos movimentos (KANDEL, 2014; LEMON, 2008). Durante a última década, o TCE tem sido um alvo importante para investigar a plasticidade e recuperação após a LMi (OUDEGA; PEREZ, 2012). Estudos anatômicos e eletrofisiológicos tem demonstrado significativa reorganização no M1, TCE e ME após LMi (LEMON, 2008; OUDEGA; PEREZ, 2012; TAZOE; PEREZ, 2015), onde tal reorganização córtico-espinhal indica possível contribuição em aspectos da recuperação funcional (BUNDAY; PEREZ, 2012).

Tendo em vista que a neuroplasticidade espontânea é limitada, variável e está diretamente relacionada com a gravidade da lesão (FAWCETT et al., 2007; HAGG; OUDEGA et al., 2006) três aspectos devem ser observados. Primeiro, para um melhor potencial de regeneração da função sensorial e motora é necessário condicionar apropriadamente as vias neurais residuais através de um processo de reabilitação com estímulos seletivos capazes de recrutar vias descendentes, induzir plasticidade e, conseqüentemente, aumentar a funcionalidade (ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2014; OUDEGA; PEREZ 2012).

Segundo, indivíduos com LMi apresentam melhor prognóstico quando comparados aos acometidos por lesões completas, pois estruturas corticais, subcorticais e circuitos medulares permanecem em parte intactos e parcialmente interligados pelas fibras das vias medulares (RAINETEAU; SCHWAB, 2001) e devem ser estimuladas para melhor indução de plasticidade durante a reabilitação. Nesse contexto as fibras do TCE remanescente à LMi possuem papel importante para recuperação motora, considerando seu padrão notável de conexões no nível da ME (BUNDAY; PEREZ, 2012) que podem ser estimuladas para favorecer a recuperação motora.

Dessa forma, um dos principais objetivos de estratégias de reabilitação motora após LMi é melhorar a recuperação da função através de reforço à eficácia das vias neurais residuais (TAZOE; PEREZ, 2015), o qual depende provavelmente do recrutamento de vias descendentes motoras remanescentes (OUDEGA; PEREZ, 2012). Portanto, estímulos

adicionais para indução e reforço da neuroplasticidade são muito importantes para promoção de uma restauração potente da função sensório-motora (BEHRMAN; BOWDEN; NAIR, 2006; DIETZ; FOUAD, 2013; JURKIEWICZ et al., 2007; LYNSKEY et al., 2008). No entanto, a reabilitação convencional devido limitações práticas, por vezes, não fornece incentivo suficiente para aumentar os estímulos a neuroplasticidade (DIETZ; FOUAD, 2013).

Estudos têm explorado técnicas que possam superar esse problema. Com resultados clínicos interessantes, a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) (KLOOSTER et al., 2016) é uma técnica não invasiva, indolor e de baixo risco à saúde (LEFAUCHEUR et al., 2014; ROSSI et al., 2009) baseada no princípio de indução eletromagnética variante e unidirecional de um campo elétrico nas regiões cerebrais (KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; ROSSI et al., 2009; TAZOE; PEREZ, 2015). Em frequências superiores a 1 Hz, a EMTr é denominada de Alta Frequência (AF) sendo capaz de aumentar a excitabilidade cortical no local da estimulação (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2001; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; TAZOE; PEREZ, 2015) ou em circuitos neuronais espinhais distantes (GUNDUZ; KUMRU; PASCUAL-LEONE, 2014; PEREZ; LUNGHOLT; NIELSEN, 2004, 2005; VALERO-CABRÉ et al., 2001).

Através de protocolos com essa técnica, pode haver estímulo seletivo de vias específicas ao longo do sistema nervoso central (SNC) para aumento da excitabilidade córtico-espinhal (BENITO et al. 2012; CONFORTO et al., 2003; KUMRU et al., 2010; VALERO-CABRÉ et al., 2001), facilitação da atividade descendente do TCE (KUMRU et al., 2016) e indução da reorganização ou aumento da eficácia sináptica (TAZOE; PEREZ, 2015) no M1, TCE e ME que podem estar relacionados com o desenvolvimento da conectividade neural envolvida em melhorias motoras e sensoriais (KOPEZYNSKI; AQUINO, 2010; RIDDING; ROTHWELL, 2007; TAZOE; PEREZ, 2015), pois se os circuitos residuais podem ser condicionados apropriadamente, é possível que tais alterações sejam acompanhadas pela recuperação funcional (ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2014; OUDEGA; PEREZ, 2012). Dessa forma, especula-se que a base para a recuperação sensório-motora após o trauma do neurológico é o aumento da excitabilidade e/ou plasticidade córtico-espinhal (ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2014; NARDONE et al., 2014; TAZOE; PEREZ, 2015).

Estudos têm aplicado EMTr na fase subaguda e crônica após LMI para promoção de melhorias na transmissão sináptica córtico-espinhal (BUNDAY; PEREZ, 2012), redução da espasticidade (BENITO et al., 2012; KUMRU et al., 2010; KUPPUSWAMY et al., 2011) e

melhorias na função sensório-motora (BELCI et al., 2004; BENITO et al., 2012; CHA; JI; KIM, 2016; JI; CHA; KIM, 2015; KUMRU et al., 2016).

Kumru et al., (2016) aplicaram EMTr em indivíduos com LMi aguda com objetivo de promover melhora motora e dos níveis de espasticidade. Resultados positivos na marcha foram observados. Similarmente, Ji, Cha e Kim (2015) observaram melhora na função motora em indivíduos com LMi aguda. Já Kumru et al., (2010) aponta para redução dos níveis de espasticidade.

Nos indivíduos com LMi crônica a necessidade de estímulos adicionais à plasticidade torna-se ainda mais evidente, pois a maior parte do potencial para recuperação ocorre até um ano após a lesão inicial (FAWCETT et al., 2007; KIRSHBLUM et al., 2004), tornando-se necessária a utilização de técnicas capazes de dar continuidade ao processo de regeneração do SNC. Apesar disso, poucos estudos com EMTr em indivíduos com LMi crônica foram realizados até o momento, sobretudo se considerarmos a utilização dessa técnica para promoção de melhorias sensório-motora dos membros inferiores.

Especificamente para a fase crônica da lesão, resultados positivos na funcionalidade do membro superior foram observados (GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015). De maneira similar, Belci et al. (2004) utilizou a EMTr e observou melhora da função motora e sensorial. Por outro lado, no estudo de Kuppuswamy et al. (2011) não houve modificação nos escores sensório-motores dos membros superiores. Resultados para redução da espasticidade na foram observados no estudo de Nardone et al. (2014).

No entanto, conforme citado anteriormente, protocolos com EMTr para melhora da função dos membros inferiores na fase crônica da LMi ainda são escassos. Nesse sentido, Benito et al. (2012) obtiveram resultados positivos após a utilização de EMTr associada ao tratamento de reabilitação convencional. Em 15 sessões de EMTr à 20 Hz foram conquistadas melhoras na velocidade de marcha, largura do passo, níveis de espasticidade e escores motores dos membros inferiores (BENITO et al., 2012). Assim como no estudo de Belci et al. (2004), Cha, Ji e Kim et al. (2016) encontraram melhora na função sensorial dos membros inferiores após EMTr de alta frequência em M1.

Nos estudos supracitados, tanto os que utilizaram EMTr na LMi aguda quanto subaguda e crônica, é possível observar a utilização de diferentes protocolos e parâmetros de EMTr (frequência, intensidade e padrão de estimulação da EMTr) que podem ter influenciado os efeitos da técnica na função sensório-motora ou espasticidade (KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; ROSSI et al., 2009; SIEBNER; ROTHWELL, 2003). Portanto, os estudos atuais com EMTr mostram resultados mistos em relação aos efeitos dessa técnica (TAZOE;

PEREZ, 2015) e uma lacuna de conhecimento sobre o potencial da mesma sobre a função sensório-motora dos membros inferiores em indivíduos na fase crônica da LMi.

Dessa forma, novos estudos sobre possíveis ganhos sensório-motores e redução dos níveis de espasticidade após EMTr de alta frequência precisam ser realizados para formulação de evidência científica de base para o uso dessa técnica como forma de reabilitação em indivíduos com LMi crônica. Portanto, os objetivos do presente estudo foram avaliar os efeitos de cinco sessões de EMTr de alta frequência à 5 Hz aplicada sobre a área dos membros inferiores em M1 na função sensório-motora e nos níveis de espasticidade em indivíduos com LMi crônica.

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

Avaliar os efeitos de cinco sessões de EMTr de alta frequência à 5 Hz aplicada sobre a área dos membros inferiores em M1 na função motora em indivíduos com LMi crônica.

2.2 SECUNDÁRIO

Avaliar os efeitos de cinco sessões de EMTr de alta frequência à 5 Hz aplicada sobre a área dos membros inferiores em M1 na função sensorial e nos níveis de espasticidade em indivíduos com LMi crônica.

3 DESFECHOS

3.1 PRIMÁRIO

Mudanças no escore motor (EM) avaliado através do *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients*/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI).

3.2 SECUNDÁRIO

Mudanças no escore sensorial avaliado através do ISNCSCI e mudanças no escore bilateral de espasticidade para quadril e joelho determinados pela Escala de Espasticidade Modificada de Ashworth (EEMA).

4 MÉTODOS

Esse estudo foi registrado no Clinicaltrials.gov (NCT02899637) e seus dados são relatados de acordo com o Transparent Report of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) (DES JARLAIS et al., 2004).

4.1 PARTICIPANTES

Os participantes do estudo foram selecionados por meio de amostragem por conglomerado, considerando a população da Clínica de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), uma Clínica de Fisioterapia aleatória e três unidades Básicas de Saúde também aleatórias.

Para essa etapa, foi construída uma lista composta por todos os indivíduos com LMi pertencentes a estes locais. Dentro de cada conglomerado, os indivíduos com LMi foram selecionados prospectivamente e sequencialmente. Dessa forma, nenhum método aleatorizado foi utilizado para escolha de participantes dentro de cada conglomerado, devido à dificuldade de locomoção e acessibilidade da população de estudo, o que constitui uma limitação para adesão ao tratamento.

A amostra foi formada por indivíduos que, através de uma análise clínica detalhada, preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar desse estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes incluídos foram atendidos exclusivamente no Laboratório de Neuromodulação da Universidade Estadual da Paraíba.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos que aceitaram participar do estudo através do TCLE e que preencheram os seguintes critérios: (1) diagnóstico clínico de LMi com etiologia não progressiva, tais como lesões por processos infecciosos e vasculares, (2) estabilidade clínica, (3) LMi crônica (no mínimo seis meses após a lesão), (4) idade entre 18-60 anos, (5) escore satisfatório no Mini-exame do Estado Mental (MEEM), considerando ponto de corte de 13 para indivíduos analfabetos, 18 para indivíduos com escolaridade baixa ou média e 26 para escolaridade alta), (6) ausência de alterações patológicas no Eletroencefalograma (EEG), tais como descarga epileptiforme interictal, fotossensibilidade generalizada, hipsarritmia, entre

outras anormalidades bioelétricas, (7) ausência de depressão avaliada através da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), e (8) em tratamento fisioterapêutico sensório-motor convencional por no máximo três vezes por semana.

4.1.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos participantes com próteses metálicas (exceção para cavidade bucal); marca-passo cardíaco; demências, desordens psicóticas ou psiquiátricas; condições progressivas de LMI tais como, patologias neurodegenerativas ou desmielinizantes e tumores (MCDONALD; SADOWSKY, 2002; LEE; THUMBKAT, 2015) detectadas pelos exames de neuroimagem; em uso de medicamentos para redução da espasticidade ou que reduzam o limiar para crise epiléptica; indivíduos participantes de programas de reabilitação intensiva.

A realização do EEG como parte da avaliação dos critérios de inclusão possibilitou a detecção de possíveis anormalidades bioelétricas que poderiam estar relacionadas com descargas epiléticas (SMITH, 2005; MONIF; SENEVIRATNE, 2017), possibilitando a exclusão do participante e, conseqüente, redução dos riscos de crises epiléticas durante a intervenção com a EMTr de alta frequência, visto que ela conduz à hiperatividade cortical por aumento da excitação neuronal local.

Os participantes foram retirados do estudo se não estivessem dispostos a continuar a sua participação, faltassem a uma sessão de EMTr, e/ou mudassem de tratamento de reabilitação durante a execução do presente estudo.

4.2 TIPO DE PESQUISA

Estudo não randomizado, duplo-cego, placebo-controlado desenhado para avaliar a eficácia de sessões diárias de EMTr de alta frequência na área motora dos membros inferiores.

Este estudo teve duas fases. Na primeira fase, a amostra foi alocada para cinco sessões de EMTr placebo. Após o período de repouso de uma semana, os participantes foram realocados para cinco sessões com EMTr ativa. As avaliações foram realizadas antes de qualquer intervenção (T_0) e depois de cada período de intervenção EMTr placebo (T_1) e EMTr ativa (T_2), usando as escalas/instrumentos clínicos sensório-motoras e de espasticidade (Figura 1).

4.2.1 Cegamento

Os participantes e avaliadores de resultados foram cegados durante o estudo. Para evitar quebra de cegamento, os participantes não tinham experiência anterior com intervenções de EMTr. Os pesquisadores responsáveis pela avaliação de resultados desconheciam o desenho do estudo, os objetivos e os resultados esperados. Para garantir cegamento apropriado, um pesquisador independente foi responsável pela ocultação das informações pessoais e codificação dos participantes.

4.2.2 Período de repouso (*washout*)

O período de repouso foi utilizado para evitar efeitos de interferência da primeira condição (EMTr placebo) na segunda condição (EMTr ativa). O período de uma semana foi utilizado considerando dois motivos: (1) o primeiro conjunto de estimulação EMTr foi do tipo placebo, (2) mesmo quando consideramos a estimulação EMTr ativa, estudos mostram que os efeitos foram capazes de se prolongar por um período entre 1 hora ou uma semana (KUMRU et al., 2010; KUPPUSWAMY et al., 2011; NARDONE et al., 2014).

4.3 INSTRUMENTOS

Para observação dos critérios de inclusão e exclusão e triagem da amostra foram utilizados os seguintes instrumentos: Questionário Sociodemográfico (QSD), MEEM, HAM-D e EEG. Para coleta de dados gerais do indivíduo com a finalidade de traçar o perfil da amostra do estudo foram utilizados: o QSD, Exame Neurológico (EN).

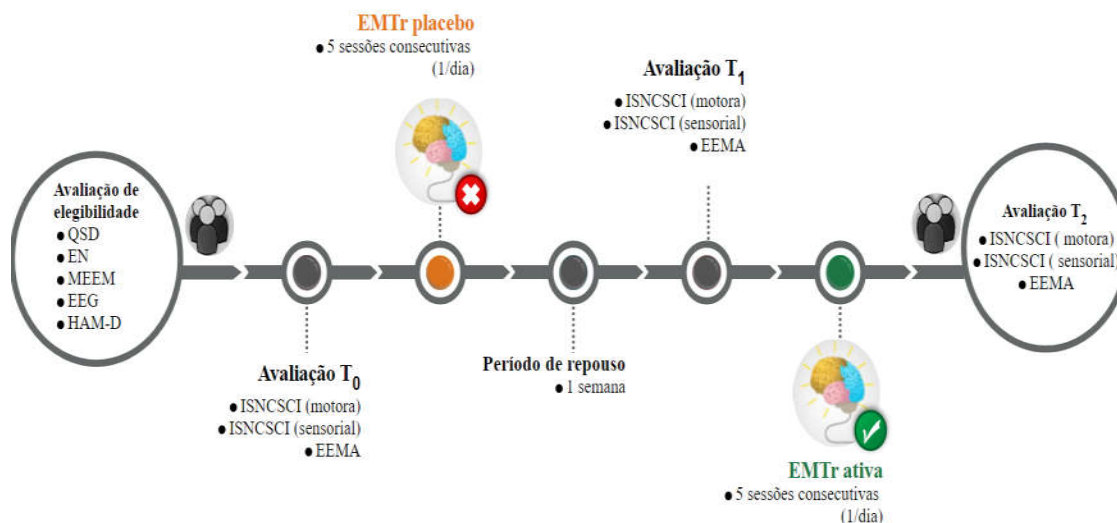
Para avaliação clínica de efeitos motores foi utilizado o escore motor do *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients*/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI); para a mensuração de efeitos sensoriais foi usado o escore sensorial superficial e discriminativo do mesmo instrumento, ou seja, ISNCSCI; e para verificação dos níveis de espasticidade foi utilizada a média da pontuação bilateral do quadril e joelho da Escala de Ashworth (EEMA). As avaliações foram realizadas em T₀, T₁ e T₂, usando os instrumentos clínicos supracitados para mensuração sensorio-motora e de nível de espasticidade (Figura 1).

Um pesquisador foi responsável por avaliar todos os participantes através do ISNCSCI e EEMA nas fases T₀, T₁ e T₂. Esse pesquisador foi um fisioterapeuta treinado

especificamente para a aplicação padronizada dessas escalas/instrumentos, evitando o surgimento de viés de performance.

Os efeitos adversos (EA) da EMTr foram avaliados através de relatos dos participantes e assinalados em um formulário qualitativo pré-definido desenvolvido para o presente estudo.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do protocolo de avaliação e intervenção do estudo.



Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: QSD: Questionário Sociodemográfico; EM: Exame Neurológico; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; EEG: Eletroencefalograma; HAM-D: Escala de Depressão de Hamilton; T₀: avaliações pré-EMTr placebo; T₁: avaliações pré-EMTr ativa; T₂: avaliações pós-EMTr ativa; ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; EEMA: Escala de Espasticidade Modificada de Ashworth; EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva.

4.3.1 *Score motor do International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI)*

O escore motor é uma avaliação de onde parte da pontuação total do ISNCSCI é derivada (KIRSHBLUM et al., 2011). O escore motor total é determinado através do teste de força bilateral de dez músculos-chave (flexores de cotovelo, extensores de punho, extensores de cotovelo, flexores de dedos, abdutores de dedos, flexores de quadril, extensores de joelho, dorsiflexores do tornozelo, flexores longo dos dedos e flexores plantares) na posição supina (KIRSHBLUM et al., 2011). A pontuação varia em uma escala gradual de 0-5, onde 0 corresponde à ausência de contração muscular e 5 corresponde à presença de força normal. O escore motor total é de 100 pontos para os membros superiores e inferiores considerando ambos hemisférios (KIRSHBLUM et al., 2011).

4.3.2 Escore sensorial do International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular (ISNCSCI)

A pontuação sensorial da ISNCSCI faz parte da avaliação total possível para esse instrumento. A avaliação envolve o teste bilateral da sensibilidade superficial e discriminativa através de sensação de toque e picadas leves de agulha em pontos-chave que representam cada dermatomo do corpo (KIRSHBLUM et al., 2011). A classificação da sensibilidade é quantificada por uma escala gradual de 0-2 pontos, onde um melhor escore indica melhor sensibilidade (KIRSHBLUM et al., 2011). A pontuação é calculada separadamente para a formulação do escore de sensibilidade superficial (ESS) e discriminativa (ESD), as quais contam com um total de 112 pontos cada.

4.3.3 Escala de Espasticidade Modificada de Ashworth (EEMA)

A escala EEMA é um instrumento utilizado para avaliar a espasticidade, a qual pode ser descrita como a resistência encontrada durante alongamento passivo de um músculo (ASHWORTH, 1964; GHOTBI; ANSARI; NAGHDI, 2011). O nível de espasticidade é avaliado através de uma escala gradual de 0 à 4, na qual uma pontuação maior significa um maior grau de espasticidade. A pontuação é dada considerando a seguinte classificação: tônus muscular normal (0), leve aumento tônus muscular durante o início ou final do arco de movimento passivo de um membro (1), aumento do tônus em menos da metade do arco de movimento, com tensão abrupta (1+), aumento mais acentuado no tônus muscular, mais da metade do arco de movimento (2), considerável aumento do tônus muscular e dificuldade para movimentação passiva (3) e membro rígido em flexão ou extensão (4) (ASHWORTH, 1964; BOHANNON; SMITH, 1987).

4.3.4 Questionário Sóciodemográfico (QSD)

O QSD foi usado para coletar informações pessoais, demográficas e clínicas de cada participante serviram para observação dos critérios de elegibilidade, bem como para a descrição da amostra selecionada. Esse instrumento qualitativo foi desenvolvido para esse estudo e passou por um teste piloto, visando à observação de pontos que necessitassem de adequação (APÊNDICE A).

4.3.5 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM avalia o estado cognitivo do indivíduo (BRUCKI et al., 2003; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). O escore máximo é de 30 pontos, formado por dois domínios: teste para respostas vocais, orientação, memória e atenção (máximo de 21 pontos); e teste para habilidade de nomeação, comandos verbais e escritos, escrita espontânea de uma sentença e cópia de um polígono complexo (máximo de nove pontos) (COCKRELL; FOLSTEIN, 2002; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). No Brasil, o MEEM foi traduzido por Bertolucci et al. (1994). Os autores afirmaram que o nível educacional dos indivíduos influencia o escore total do teste. Portanto, propuseram diferentes pontos de corte para o diagnóstico de declínios cognitivos. O ponto de corte sugerido foi de 13 pontos para indivíduos analfabetos, 18 pontos para os com baixo e médio nível de escolaridade e 26 pontos para alta escolaridade (BERTOLUCCI et al., 1994). Essa escala foi utilizada apenas para como critério de elegibilidade.

4.3.6 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

A escala HAM-D é utilizada para identificar depressão e contém 17 itens e quatro variáveis adicionais (diurna, delírios, sintomas paranóicos e obsessivos) (WILLIAMS, 2001). O estudo de Hamilton (1960) não estabeleceu um ponto de corte para detecção de depressão, mas na prática clínica os escores maiores que 25 pontos caracterizam depressões severas; escores entre 18-24, depressão moderada; e escores entre 7-17, depressão leve (GALLUCI; CAMPOS JÚNIOR; HÜBNER, 2001). Essa escala foi utilizada apenas para como critério de elegibilidade.

4.3.7 Eletroencefalograma (EEG)

O EEG realiza a mensuração da atividade elétrica cerebral (atividade sináptica sincronizada) através de eletrodos posicionados no crânio (BABILONI et al., 2009) e pode ser usado para prever a presença de focos epiléticos (KANNAATHAL et al., 2005). Nesse estudo, o EEG foi utilizado para identificar indivíduos com focos epiléticos ou alterações cerebrais que possam predispor crises epiléticas. Portanto, esse exame foi utilizado apenas para como critério de elegibilidade.

4.3.8 Exame Neurológico (EN)

Nesse estudo, foi utilizado um formulário qualitativo, padronizado e não validado para coleta de dados clínicos neurológicos. Esse instrumento foi formado por quatro partes: história da lesão e sintomas clínicos; avaliação sensorial e motora; atividades funcionais, e avaliação de reflexos superficiais e profundos (APÊNDICE B).

4.4 PROCEDIMENTOS

Para intervenção, os participantes foram posicionados confortavelmente em uma cadeira ou permaneceram na sua própria cadeira de rodas, dependendo do nível de acometimento motor de cada indivíduo, com os pés apoiados no chão e mãos relaxadas posicionadas em supinação (Figura 2).

Em seguida, foi realizada a medição da circunferência craniana, da linha entre a protuberância occipital e glabella e da linha entre o ponto pré-auricular esquerdo e direito de acordo com o Sistema Internacional 10-20 do EEG para demarcação do ponto correspondente à área dos membros inferiores em M1. Para garantir a estimulação exata dessa área, bem como para assegurar a constância dos estímulos no mesmo ponto entre as sessões, foram utilizadas toucas padronizadas e personalizadas com as medidas de cada participante para o ponto Cz, encontrado com base no Sistema Internacional 10-20 do EEG.

O aparelho de EMTr foi então configurado nos parâmetros escolhidos para esse estudo (ver seção 4.4.1) e conectado a uma bobina focal angulada em forma de oito. A bobina foi inicialmente posicionada sobre o ponto Cz de M1, o qual corresponde à superfície apical do crânio, e direcionada lateralmente sobre M1 para a identificação do ponto cortical correspondente ao músculo abductor do polegar, utilizado para encontrar o limiar motor de repouso (LMR). O LMR foi definido como a menor intensidade necessária, em dez estímulos, para induzir ao menos cinco potenciais motores evocados no músculo abductor do polegar em repouso. Após a identificação dessa área, a bobina foi novamente posicionada sobre a área motora dos membros inferiores (ponto Cz).

A escolha de estimular o ponto Cz foi realizada devido a existência de déficits sensório-motores bilaterais nos indivíduos com LMI, embora o grau de comprometimento seja diferente para cada hemicorpo. O ponto Cz é equidistante entre o hemisfério esquerdo e direito e seu estímulo objetiva a ativação bilateral da área dos membros inferiores em M1 (PITCHER et al., 2008; YILMAZ et al., 2014).

O estimulador magnético transcraniano *Neurosoft - Neuro-MS 5* (Neurosoft Ltd®, Ivanovo, Russia) equipado com uma bobina focal angulada em forma de oito (AFEC 01-100) foi utilizado para aplicação da EMTr. Todas as sessões foram realizadas no Laboratório de Neuromodulação da UEPB com o mesmo equipamento e no mesmo horário para cada participante.

A bobina focal angulada em forma de oito foi posicionada sobre a área dos membros inferiores em M1 com a alça da bobina em paralelo com a linha média inter-hemisférica e apontando para a porção occipital conforme usado por Jetté et al. (2013), Ji et al. (2015) e Khedr et al. (2003) baseado na posição do ponto Cz de acordo com o Sistema Internacional 10-20 do EEG (Figura 2). Quando a orientação da alça da bobina em forma de oito é paralela à linha inter-hemisférica, assumindo a direção pósterio-anterior, ocorre a ativação do córtex motor através do recrutamento cortical preferencial de inter-neurônios e da ativação indireta da TCE (D'OSTILIO et al., 2016; LEFAUCHEUR et al., 2014; ROSSINI et al., 2015; SAKAI et al., 1997). Assim, o possível efeito biológico depende do circuito neuronal ativado finalmente e não da forma como isso ocorreu (ROSSINI et al., 2015).

Ao término de cada sessão os participantes foram questionados se estavam sentindo algum desconforto, para identificação de possíveis EA, e avaliados quanto ao bem-estar pelo pesquisador responsável pela aplicação da EMTr.

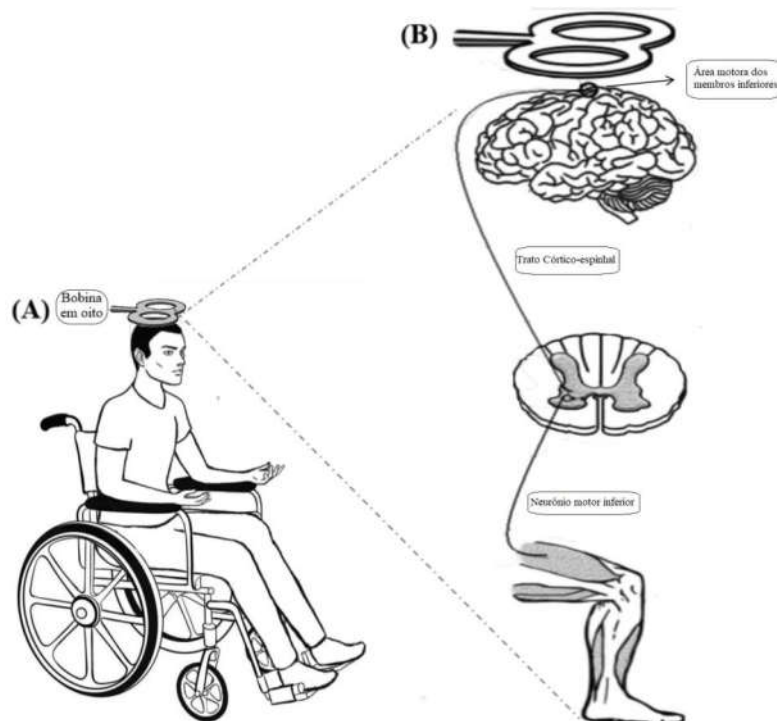
Todas as sessões com EMTr placebo ou ativa foram aplicadas por um pesquisador fisioterapeuta treinado para aplicação padronizada dessa técnica e de todos os procedimentos envolvidos para a realização da mesma, ou seja, acomodação do participante, comandos necessários, realização de medições cranianas, demarcação de pontos de acordo com o Sistema Internacional 10-20 do EEG, delimitação do LMR e aplicação da EMTr placebo ou ativa.

4.4.1 Intervenção com EMTr ativa

Cinco sessões consecutivas por semana, sendo uma sessão diária, com EMTr ativa foi aplicada na área dos membros inferiores em M1 (ponto Cz) de acordo com os seguintes parâmetros: frequência de 5 Hz, 12 trens de pulso de 50 pulsos magnéticos separados por 10 segundos de intervalo entre trens e intensidade de 100% do LMR do músculo abductor do polegar. Essa configuração foi baseada em parâmetros de segurança propostos pelo *Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) (2009) e pelo estudo de Rossi et al. (2009).

A intensidade de 100% do LMR foi escolhida com base no conhecimento da localização da área motora dos membros inferiores, a qual está posicionada de forma mais profunda no córtex (PITCHER et al., 2008; YILMAZ et al., 2014). Dessa forma, uma estimulação excitatória descendente mais forte em resposta à EMTr pôde ser obtida através de intensidade de estímulos mais altas, responsável pela produção de somação temporal e espacial mais rápida dos neurônios corticais e motoneurônios (ROSSINI et al., 2015). Além disso, estudos apontam que intensidades maiores devem ser usadas em intervenções EMTr para membros inferiores tendo em vista o limiar motor mais elevado existente nesses músculos (KUMRU et al., 2016; KHEDR et al., 2003; LEFAUCHEUR et al., 2014).

Figura 2 – Esquematisação do posicionamento do participante durante a EMTr ativa e circuito neuronal ativado em resposta à estimulação.



Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: (A) participante sentado com pés apoiados e mãos relaxadas em supinação e bobina focal angulada em oito posicionada em paralelo com a linha média inter-hemisférica sobre a área motora dos membros inferiores (ponto Cz-M1); (B) esquematização do circuito neuronal ativado (área motora dos membros inferiores – trato córtico-espinhal – neurônio motor inferior – fibras musculares) durante a EMTr ativa.

4.4.2 Intervenção EMTr placebo

De modo similar à EMTr ativa, cinco sessões consecutivas por semana de EMTr placebo foram administradas. No entanto, a bobina focal angulada em forma de oito foi

desconectada do equipamento de estimulação, por um segundo pesquisador, garantindo a interrupção do campo magnético enquanto a sensação tátil da bobina no couro cabeludo foi mantida.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.5.1 Tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado com auxílio do software estatístico GPower (versão 3.1.5) levando em consideração a principal mensuração de desfecho, escore sensório-motor dos membros inferiores. Esse cálculo foi baseado no tamanho de efeito (TE) de 0.65 (*d* de Cohen), o qual corresponde a um tamanho moderado na magnitude da diferença entre as condições observadas no estudo. A força considerada foi de 0.80, o alfa foi de 0.05. Sendo assim, o tamanho amostral pré-definido foi de 17 participantes.

4.5.2 Análise estatística de dados

Para análise estatística foi usado o pacote Excel da Microsoft Office para Windows (versão 2013) e o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS-IBM, versão 21). Todos os dados foram apresentados em média \pm desvio padrão ou frequência relativa. O nível de significância considerado foi de $p \leq 0.05$.

A normalidade e homogeneidade dos dados foram testadas com o teste Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Dessa forma, mudanças nos escores sensório-motores da avaliação T₀ foram comparadas entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa (T₂) usando o Teste T para medidas repetidas. O TE foi calculado usando o índice *d* de Cohen para medidas repetidas conforme indica o estudo de Lakens (2013) (Figura 3). Foi considerado tamanho de efeito pequeno, médio ou grande se os valores de ≤ 0.2 , ≥ 0.5 ou ≥ 0.8 , respectivamente, foram observados (COHEN, 1988; LAKENS, 2013).

Figura 3 – Fórmula para o cálculo do tamanho de efeito (*d* de Cohen).

$$\text{Cohen's } d_z = \frac{t}{\sqrt{n}}$$

Fonte: Lakens (2013).

Legenda: z: faz referência a diferença encontrada na amostra; t: resultado do teste t pareado; n: tamanho amostral.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA

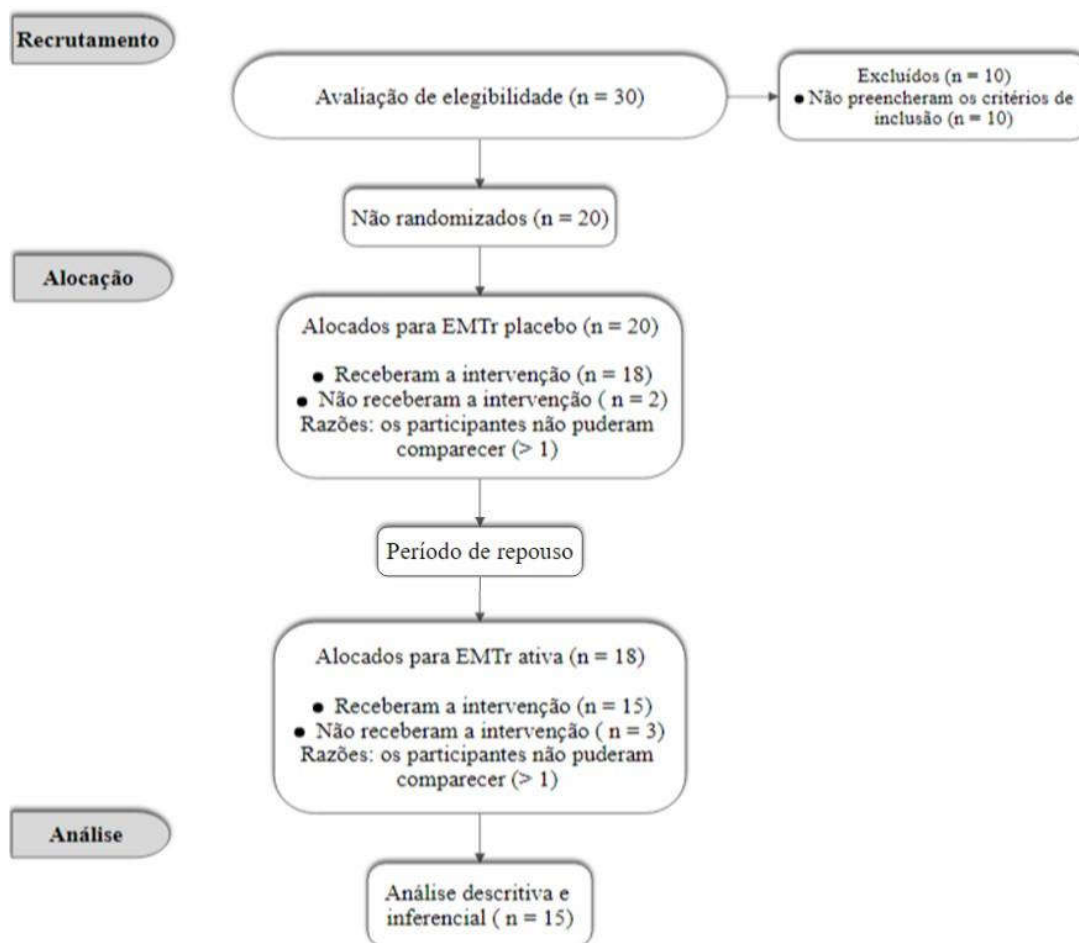
Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE: 18753713.0.0000.5187). Todos os participantes incluídos ou seus respectivos representantes legais assinaram o TCLE antes de qualquer coleta de dados ou intervenção. O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução Ética 466/12 (BRASIL, 2012) e com a Declaração de Helsinki (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2008). Para garantir confidencialidade, todos os dados foram gravados eletronicamente em uma base de dados com acesso restrito. Todos os participantes foram codificados e qualquer informação de identificação dos mesmos foi removida.

5 RESULTADOS

Trinta indivíduos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dentre estes, vinte foram incluídos nesse estudo e cinco participantes foram descontinuados do protocolo por não comparecerem às sessões (Figura 4).

Quinze participantes do sexo masculino (35.3 ± 7.9 anos, média \pm desvio padrão) e LMi crônica completaram todas as fases (Figura 4). Características clínicas e demográficas da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Figura 4 – Diagrama de fluxo TREND.



Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: O diagrama descreve o desenho do estudo, suas fases e perdas de participantes em cada etapa. Os participantes foram selecionados através da amostragem por conglomerado, avaliados para elegibilidade e atribuídos à EMTr placebo e EMTr ativa, em sequência.

A totalidade de indivíduos do sexo masculino na amostra, bem como a maior frequência de lesões traumáticas, pode ser devido a maior taxa de incidência de LMi em

homens na população brasileira (NOGUEIRA et al., 2012; SILVA et al., 2012; VASCONCELOS; RIBERTO, 2011). Principalmente pelo fato de que os homens, especialmente os jovens, estão mais envolvidos em acidentes com armas de fogo e automóveis quando comparados às mulheres da mesma faixa etária (FRISON et al., 2013; GASPAR et al., 2003; SILVA et al., 2012).

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo (n = 15).

P	Sexo	Id	Lesão			Etiol	EM	ESS	ESD	EEMA		Lado + afet	
			(a)				ISNC	ISNC	ISNC	Q	J		
			Grau	Nível	Tempo		SCI	SCI	SCI				
1	M	55	E	C3	1-5	NT	100	25	32	3	2	E	
2	M	32	D	T12	1-5	T	70	35	37	1.5	1.5	E	
3	M	31	B	T8	1-5	NT	54	20	20	1	1	D	
4	M	35	C	T8	1-5	T	57	20	30	1	1	E	
5	M	28	D	T12	1-5	T	85	40	40	3	3	E	
6	M	35	B	T8	6m-1	T	50	30	30	2	2	D	
7	M	19	C	C5	1-5	T	31	31	40	1	4	E	
8	M	35	C	T6	1-5	T	43	17	20	1	1	E	
9	M	39	D	T6	1-5	T	91	39	40	3	3	D	
10	M	31	B	T11	6m-1	T	55	20	26	1	1	D	
11	M	46	B	C5	1-5	T	29	14	23	1	1	D	
12	M	36	D	T11	1-5	NT	94	36	40	3	3	D	
13	M	38	D	T1	>10	T	94	32	40	3	1	D	
14	M	35	D	T8	1-5	T	76	38	39	2.5	2.5	E	
15	M	34	C	T11	1-5	T	59	30	40	1	1	D	
Média		35.3±7.9						65.8±	28.4±	33.1±	1.6±0.9	1.6± 1	
± dp								23.2	8.5	7.7			
FR	Sexo	Grau da lesão				Etiol	Nível da lesão		Tempo de lesão			Lado + afet	
	M	B	C	D	T	NT	Ce	To	6m-1	1-5	> 10	D	E
	100%	26.6%	26.6%	40%	80%	20%	20%	80%	13.3%	80%	6,7%	53.3	46.7

Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: P: participantes; dp: desvio padrão; Id: idade; FR: frequência relativa; M: masculino; a: anos; T: Traumática; Etiol: Etiologia da lesão; EM: escore motor; ESS: escore sensorial superficial; ESD: escore sensorial discriminativo; EEMA: Escala Espasticidade Modificada de Ashworth; ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Patients/Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Pacientes com Lesão Medular; Q: quadril; J: joelho.

A maior parte da amostra apresentou tempo de lesão entre 1-5 anos (80%). As lesões traumáticas foram ocasionadas por arma de fogo (40%), acidente automobilístico (33.3%) e queda de altura (6.7%). Já as lesões não traumáticas foram causadas por processos infecciosos (20%). O nível medular torácico foi atingido em 80% dos participantes, ocasionando graus de comprometimento B (26.6%), C (26.6%) ou D (40%) (de acordo com o ISNCSCI) que afetaram de forma mais acentuada o hemisfério direito (53.3%) ou esquerdo (46.7%) a depender das características da LMi de cada indivíduo (Tabela 1).

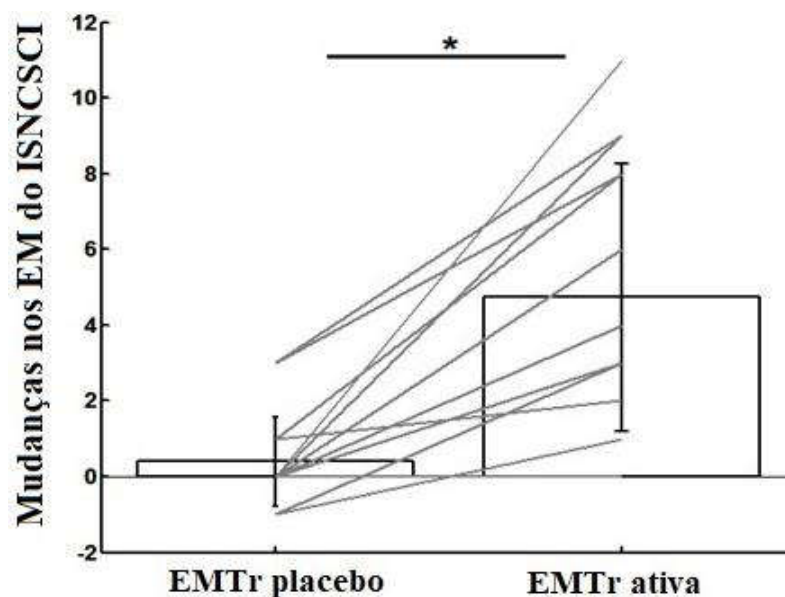
Os participantes estavam em tratamento fisioterapêutico convencional com frequência entre duas (40%) e três (60%) vezes por semana por período de seis meses a um ano (46.7%) ou superior a um ano (53.3%). Com base nesses dados, é possível observar que os indivíduos participavam de tratamento convencional de forma regular a um período de tempo estável.

A média amostral pré-intervenção, ou seja, em T_0 foi de 65.8 ± 23.2 , 28.4 ± 8.5 e 33.1 ± 7.7 para os EM, ESS e ESD, respectivamente. Variações nesses escores foram observadas entre participantes, bem como entre hemisférios de um mesmo indivíduo. A variação é explicada pelo mecanismo particular e causa de cada LMi.

Já os níveis bilaterais de espasticidade para os membros inferiores variou entre 1 e 3 pontos na EEMA, com média de 1.6 ± 0.9 e 1.6 ± 1 para o quadril e joelho, respectivamente, demonstrando que a amostra apresentou níveis discretos de espasticidade em T_0 .

Com relação aos resultados observados após a intervenção, a maioria dos participantes demonstrou melhora no EM do ISNCSCI em T_2 , ou seja, pós-EMTr ativa. A Figura 5 apresenta a média \pm desvio padrão e valores individuais das mudanças para as condições EMTr placebo e EMTr ativa. O Teste T pareado revelou efeito estatisticamente significativo ($T(1, 14) = 5.359$, $P < 0.001$) entre as condições, indicando que a EMTr ativa está associada com mudanças nos EM do ISNCSCI quando comparado à EMTr placebo. Associado a isso, o índice d de Cohen demonstrou um tamanho de efeito grande ($d = 1.43$), significando a quantificação padronizada da melhoria motora observada, isto é a dimensão da diferença motora observada entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa.

Figura 5 – Mudanças nos escores motores do ISNCSCI em relação à mensuração T0 para as condições EMTr placebo e EMTr ativa.



Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: As barras mostram a média e desvio padrão ($n = 15$), enquanto as linhas cinzas mostram os valores individuais de cada participante. * indica diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.001$) entre EMTr placebo e EMTR ativa.

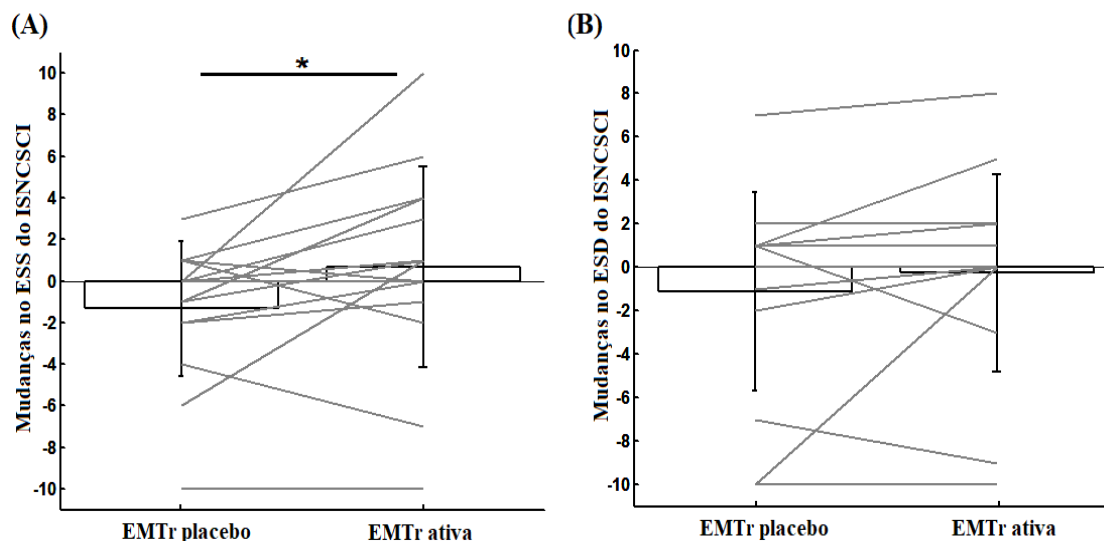
A Figura 7 apresenta os resultados dos ESS e ESD determinados pelo ISNCSCI em T_0 e T_2 . As medidas sensoriais revelaram aumento no escore superficial, isto é, ESS ($T(1, 14) = 2.223$, $P < 0.043$). O TE encontrado foi de 0.59, indicando que a diferença sensorial superficial observada entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa pode ser considerada moderada. Clinicamente, isso pode indicar um efeito menos observável quando comparado com o efeito motor da EMTr ativa.

O escore referente ao tato discriminativo, ou seja, ESD demonstrou aumento em alguns participantes, no entanto, não houve evidência de efeito estatisticamente significativo tanto na condição EMTr placebo quanto EMTr ativa ($T(1, 14) = 1.094$, $P < 0.292$). Além disso, foi possível observar a presença de um tamanho de efeito pequeno ($d = 0.3$), o que pode explicar a falta de significância estatística entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa. Considerando o tamanho amostral do presente estudo e o TE pequeno para o ESD entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa, o teste estatístico pode não ter apresentado poder suficiente para detectar essa diferença (SULLIVAN; FEINN, 2012).

Similarmente, os escores referentes aos níveis de espasticidade bilateral avaliados pela EEMA para o quadril e joelho apresentaram redução em alguns participantes indicando

melhora da espasticidade, mas não houve efeito estatisticamente significativo ($T(1, 14) = 1.085, P < 0.296$ e $T(1, 14) = 0.459, P < 0.653$) tanto para EMTr placebo quanto EMTr ativa. Esse resultado é apoiado pelos TE pequenos encontrados para os níveis de espasticidade do quadril ($d = 0.29$) e do joelho ($d = 0.12$).

Figura 6 – Mudanças nos ESS (A) e ESD (B) do ISNCSCI em relação à mensuração T_0 para as condições EMTr placebo e EMTr ativa.



Fonte: Amanda Vitória Lacerda de Araújo, 2018.

Legenda: As barras mostram a média e desvio padrão ($n = 15$), enquanto as linhas cinzas mostram os valores individuais de cada participante. * indica diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.043$) para ESS entre EMTr placebo e EMTR ativa. (B) mudanças no ESD em relação à mensuração T_0 , sem efeito estatisticamente significativo em EMTr placebo ou EMTr ativa.

Com relação aos EA, quando diretamente questionados ou em relatos espontâneos nenhum participante relatou algum EA importante, com exceção de dois indivíduos que descreveram sentir dor de cabeça transitória em duas sessões de EMTr ativa e um indivíduo que disse senti-la em três sessões. Dessa forma, consideramos que a EMTr de alta frequência foi bem tolerada na amostra.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos gerados pela EMTr de alta frequência na função sensório-motora e níveis de espasticidade quando aplicada sobre a área dos membros inferiores em M1 em indivíduos com LMi crônica. A intervenção foi aplicada em cinco sessões com EMTr placebo e cinco sessões com EMTr ativa à 5 Hz, em sequência, sendo possível verificar os efeitos de curto prazo dessa técnica.

Os resultados indicaram que aplicação da EMTr ativa à 5Hz foi associada com uma melhora estatisticamente significativa para os escores motores do ISNCSCI, bem como no ESS do mesmo instrumento. Esses resultados foram acompanhados por TE clinicamente significativos para a função motora avaliada pelo ISNCSCI. Já a função sensorial apresentou melhora estatisticamente significativa para o ESS do ISNCSCI, com TE clinicamente significativo, porém de menor dimensão que o encontrado para os escores motores.

Com base nesses resultados, é possível afirmar que a EMTr ativa à 5 Hz proporcionou melhora estatisticamente significativa nos aspectos sensório-motores e melhora motora clínica mais evidente do que a melhora sensorial, isso pode ser explicado pelo fato da estimulação ter ocorrido na área motora propriamente dita. Além disso, Scivoletto et al. (2013) afirma que os escores motores do ISNCSCI são mais facilmente mudados do que os escores sensoriais, necessitando de maiores TE para indicar um efeito clínico sensorial importante.

Não foram observadas melhoras estatisticamente ou clinicamente significativas quanto ao ESD e aos níveis de espasticidade para o quadril ou joelho em nenhuma das condições estudadas.

É interessante observar que a dimensão da diferença motora e sensorial superficial observada entre as condições EMTr placebo e EMTr ativa pode indicar um efeito clínico grande e moderado, respectivamente, o qual são definidos por Cohen et al. (1988) como efeitos visíveis à olho nu por um observador experiente. Isso significa que não só a significância estatística foi encontrada no presente estudo, mas também a dimensão do efeito da EMTr ativa nos indivíduos com LMi crônica pode ser considerada clinicamente relevante.

No entanto, os resultados de TE não podem ser interpretados rigorosamente de acordo com o proposto por Cohen et al. (1988) (THOMPSON, 2007). Para conferir importância dos resultados encontrados para a prática clínica é necessário relacionar o TE encontrado a outros na literatura e, se possível, explicar as consequências práticas do efeito (LAKENS, 2013).

Considerando essa temática, o estudo de SCIVOLETTO et al. (2013) objetivou calcular a significância clínica de resultados motores e sensoriais avaliados a partir do

instrumento ISNCSCI, ou seja, qual TE encontrado indica uma melhora clínica significativa em indivíduos com LM. Assim, a mínima diferença detectável (MDD) considerando um intervalo de confiança de 95% e respectivo TE variou dependendo do nível e severidade da lesão.

Como a amostra do presente estudo foi formada, em maior proporção, por lesões torácicas e com nível D de comprometimento ISNCSCI, para comparação será utilizado o MDD e respectivo TE encontrado no estudo de Scivoletto et al. (2013) correspondentes a esse nível e severidade de lesão. Esses autores apontam que o TE necessário para gerar um efeito clinicamente significativo foi de 1.44 para os escores motores. O TE motor encontrado no presente estudo corrobora com o TE mínimo responsável por melhoras clínicas significativas indicado por Scivoletto et al. (2013). Enquanto que o escore sensorial não corrobora com tal estudo, sendo menor no presente estudo do que o proposto por Scivoletto et al. (2013).

É importante lembrar ainda que o estudo desse autor realizou mensurações com base em indivíduos com LM aguda e subaguda, as quais sabidamente apresentam melhor potencial de melhora quando comparada com LM em fase crônica (FAWCETT et al., 2007; KIRSHBLUM et al, 2004). Portanto, o tempo de lesão pode influenciar o TE, fazendo com que TE menores possam ser considerados mais significativos em indivíduos com LM crônica, ao passo que para indivíduos com lesões agudas e subagudas poderiam ser considerados insignificantes (FURLAN et al., 2008; KIRSHBLUM et al, 2004). Dessa forma, o TE encontrado no presente estudo será considerado cautelosamente como sendo clinicamente significativo, mas de dimensão moderada. A seguir serão citados os estudos existentes na literatura atual com EMTr na LM_i para comparação clínica e estatística com o presente estudo.

O uso da EMTr para melhora da função sensório-motora em indivíduos com LM_i tem resultados mistos. Além disso, estudos anteriores para avaliação dos efeitos de sessões de EMTr em indivíduos com LM_i crônica são escassos. Belci et al., (2004) usou EMTr à 10 Hz, 720 pulsos e 10 seg. de intervalo entre trens durante cinco, e encontrou mudanças significativas no EM e ESD do ISNCSC e na função manual após a intervenção.

Já estudo de Kupuswamy et al., (2011) com 5 Hz, 900 pulsos e 8 seg. de intervalo entre trens com intensidade de 80% do limiar muscular durante cinco dias proporcionou ganhos funcionais nos membros superiores uma hora após aplicação da EMTr. Além disso, houve um aumento na excitabilidade cortical para o músculo primeiro interósseo dorsal após EMTr ativa. No entanto, os autores destacam que os efeitos foram modestos. Nenhum dos dois estudos relata o TE para os resultados encontrados, tornando difícil a interpretação

clínica dos resultados encontrados (BERBEN; SEREIKA; ENGERG, 2012; DURLAK, 2009), bem como a comparação com o presente estudo.

O estudo de Gomes-Osman e Field-Fote (2015) por sua vez relata resultados positivos com significância clínica ($d = 0.85$) na funcionalidade do membro superior em indivíduos com LMi crônica após três sessões de EMTr à 10Hz, 800 pulsos, 30 seg. de intervalo entre trens (GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015). O TE encontrado no estudo de Gomes-Osman e Field-Fote (2015) foi considerado clinicamente significativo pelos autores e corrobora com a dimensão de TE observado no presente estudo.

Esses três estudos objetivaram melhorar a função dos membros superiores após LMi crônica utilizando diferentes parâmetros de EMTr, o que indica que apesar das diferenças entre parâmetros e protocolos utilizados a EMTr parece, em geral, ter um efeito positivo na função sensório-motora.

Quando se considera a melhora da função motora dos membros inferiores em indivíduos com LMi, sobretudo na fase crônica, se observa o estudo de Benito et al., (2012) no qual EMTr à 20 Hz (1800 pulsos, 28 seg. de intervalo entre trens, 90% de intensidade) foi aplicada cada na área dos membros inferiores em M1. Esses autores afirmam melhora estatisticamente significativa no EM do ISNCSCI (ou seja, força muscular), marcha e espasticidade após quinze sessões. No entanto, o TE não é relatado. O presente estudo corrobora com o achado motor observado no estudo de Benito et al., (2012), apesar dos diferentes parâmetros de EMTr utilizados.

Resultados interessantes também foram observados em estudos anteriores que utilizaram EMTr para melhora nos membros inferiores em indivíduos com LMi aguda e subaguda. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os achados de estudos recentes (JI; CHA; KIM, 2015; KUMRU et al., 2016), os quais aplicaram EMTr com objetivo de promover melhora motora e dos níveis de espasticidade nos membros inferiores. Resultados positivos na função motora (JI; CHA; KIM, 2015) e marcha (KUMRU et al., 2016) foram observados após 20 sessões de EMTr à 20 Hz na área motora das pernas. No entanto, os níveis de espasticidade não demonstraram redução significativa (KUMRU et al., 2016).

Embora os estudos de Benito et al., (2012), Ji, Cha e Kim (2015) e Kumru et al., (2016) tenham utilizado frequências de EMTr superiores à utilizada no presente estudo, a intensidade escolhida foi inferior, sendo 90% (BENITO et al., 2012; KUMRU et al., 2016) e 80% (JI, CHA; KIM, 2015). Dessa forma, a combinação de uma menor frequência e maior

intensidade pode ter sido um ponto positivo no presente estudo, explicando os resultados sensório-motores benéficos.

De acordo com Rossini et al. (2015) uma estimulação excitatória descendente mais forte em resposta à EMTr pode ser obtida através de intensidade de estímulos mais altas. Uma somação temporal e espacial mais rápida dos neurônios corticais e motoneurônios seriam responsáveis por garantir esse efeito (ROSSINI et al., 2015). Além disso, estudos apontaram que intensidades maiores devem ser usadas em intervenções EMTr para membros inferiores tendo em vista o limiar motor mais elevado existente nesses músculos (KUMRU et al., 2016; KHEDR et al., 2003; LEFAUCHEUR et al., 2014).

Com base nesse argumento, achados de estudos com EMTr à 5Hz em populações diversas apresentam resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo. Di Lazzaro et al. (2006) mostrou que EMTr à 5Hz pode aumentar a excitabilidade da saída córtico-espinhal da área motora da perna, podendo ser relacionada com melhoras motoras em indivíduos com acidente vascular encefálico (AVE). Ridding e Rothwell (2007) afirmam que mudanças de longo prazo na excitabilidade do TCE, M1 e estruturas medulares podem resultar em melhoras nos aspectos da função sensório-motora em indivíduos com desordens motoras em geral. Peinemann et al. (2004), por sua vez, afirmam que EMTr à 5Hz induziu persistente aumento na excitabilidade para o músculo primeiro interósseo dorsal em indivíduos saudáveis. Já Perez et al. (2004), afirmam que a EMTr à 5 Hz pode modificar a transmissão nos circuitos neuronais no córtex e na medula espinhal através da modificação de projeções corticais para essa estrutura em indivíduos saudáveis. Nesse cenário, é possível observar que a EMTr à 5 Hz parece favorecer a função motora de indivíduos com desordens motoras (DI LAZZARO et al., 2006; RIDDING; ROTHWELL, 2007), induzindo mudanças neuroplásticas.

Considerando o uso da EMTr na LMi, existem poucos estudos para melhora da função sensório-motora dos membros inferiores em indivíduos na fase crônica da lesão conforme discutido anteriormente. No entanto, o uso da EMTr em geral parece favorecer a recuperação da função sensório-motora de indivíduos com LMi (BELCI et al., 2004; BENITO et al., 2012; GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015; JI; CHA; KIM, 2015; KUMRU et al., 2016; KUPUSWAMY et al., 2011) na maioria dos resultados estatístico de estudos existentes na literatura específica da aplicação da EMTr na LMi. Apesar disso, a comparação da eficácia clínica encontrada no presente estudo com a de estudos anteriormente realizados está prejudicada, levando em consideração que apenas um estudo (GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015) relatou o TE encontrado após EMTr ativa em indivíduos com LMi crônica.

Com relação à melhora na função sensorial de indivíduos com LMi, Belci et al., (2004) relataram aumento dos escores sensoriais do ISNCSCI para membros superiores após EMTr. Da mesma forma, Cha, Ji e Kim (2016) demonstraram aumento da velocidade de condução nervosa sensorial para os membros inferiores após EMTr de alta frequência em M1, a qual pode ser traduzida em melhora sensorial. Os resultados de melhora da função sensorial superficial do presente estudo estão em acordo com esses achados. Diante disso, duas hipóteses podem ser formuladas para explicar esse achado: (1) o tamanho da área de estimulação formada pela bobina em oito, inevitavelmente, estimulou os neurônios do córtex somatosensorial (S1), (2) existem conexões entre o M1 e S1, fazendo com que os efeitos da estimulação em M1 possam ser transmitidos para S1.

De fato, com a utilização da bobina em oito a uma intensidade de 100% do limiar motor, como a utilizada no presente estudo, a área focal atingida pelo campo magnético pode chegar a cinco cm² (DENG; LISANBY; PETERCHEV, 2013; THIELSCHER; KAMMER, 2004). Devido à proximidade entre M1 e S1 (MACHADO; HAERTEL, 2013), a estimulação pode ter ocorrido nas duas áreas. Considerando esse fato, Ragert et al. (2004) relataram que assim como são observadas mudanças na excitabilidade em M1 após EMTr dessa região, aumentos contínuos da excitabilidade de S1 após EMTr à 5 Hz também foram encontrados. Da mesma forma, a reorganização dos padrões de atividade sensório-motora dentro de S1 e M1 foi demonstrada após EMTr à 5 Hz em S1 (Pleger et al., 2006).

Além disso, a conexão entre essas regiões é abordada por Borich et al. (2015) e Gandolla et al. (2014) que afirmam que M1 e S1 estão fortemente conectados, podendo explicar os resultados observados em decorrência da estimulação de uma dessas duas áreas. Dessa forma, Belci et al. (2004) afirma que em seu estudo com EMTr em M1 nos indivíduos com LMi crônica, as melhorias na função da mão podem ter como base a reorganização plástica do córtex sensorial devido produzindo limiares sensoriais alterados. No entanto, os mecanismos responsáveis pelas alterações em S1 devido à estimulação de M1 não estão bem esclarecidos (CHA; JI; KIM, 2016).

Com relação ao efeito da EMTr nos níveis de espasticidade, diferentemente do presente estudo, tanto Kumru et al. (2010) quanto Benito et al., (2012) e Nardone et al. (2014) aplicaram EMTr à 20 Hz (28 seg. de intervalo entre trens, 1600-1800 pulsos, 90% de intensidade) e apontaram redução dos níveis de espasticidade em indivíduos com LMi aguda e subaguda.

No presente estudo, a EMTr não induziu alterações nos níveis de espasticidade, corroborando com o estudo de Kumru et al., (2016). Isso pode ter ocorrido porque o nível de

espasticidade dos indivíduos incluídos na amostra foi leve na maioria dos casos. É possível que níveis de espasticidade maiores sejam melhores modulados pela EMTr que os menores (KUMRU et al., 2016) ou mesmo permitam avaliação clínica mais visível, levando em consideração que a EEMA depende da avaliação de efeitos visíveis à olho nu pelo avaliador (ASHWORTH, 1964; GHOTBI, ANSARI; NAGHDI, 2011). Em concordância com esse raciocínio, todos os estudos que demonstraram melhora da espasticidade através da EEMA após EMTr ativa (BENITO et al., 2012; KUMRU et al., 2010; NARDONE et al., 2014) tiveram suas amostras formadas por indivíduos com níveis de espasticidade, no mínimo, acima de 2 pontos (sendo nível 3 e 4 em sua maioria) na EEMA do quadril ou joelho.

Os resultados sensório-motores achados no presente estudo podem estar relacionados à aspectos específicos que podem ter favorecido a melhora observada nos indivíduos com LMi crônica. Desse modo, é necessário levar em consideração dois aspectos. Primeiro, as interações entre ativação córtico-espinhal e neurônios locais da medula espinhal são possíveis devido as amplas terminações da TCE na substância cinza da medula espinhal, controlando os motoneurônios através de conexões não monossinápticas somadas às conexões córtico-motoneuronais diretas (ILES, 1996; NIELSEN; KAGAMIHARA, 1993; MEUNIER; PIERROT- DESEILLIGNY, 1998) tornando possível a transmissão de impulsos de M1 à medula através de axônios remanescentes à LMi.

Vários estudos mostraram que pulsos de EMTr são capazes de desencadear impulsos descendentes capazes de provocar contrações musculares, gravados em forma de potencial motor evocado, mesmo em indivíduos com LMi (BUNDAY; PEREZ, 2012; SMITH et al., 2000; URBIN et al., 2017), mostrando que a conectividade remanescente entre o córtex e a medula tem papel importante no processo de reabilitação (BUNDAY; PEREZ, 2012) bem como que o pulso da EMTr é capaz de ativar todo o circuito motor.

Segundo, a EMTr de alta frequência age aumentando a excitabilidade cortical (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2001; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; TAZOE; PEREZ, 2015) e facilitando a atividade descendente da TCE (KUMRU et al., 2016), a qual pode induzir plasticidade na medula espinhal por mecanismos dependente de atividade (GENTNER et al., 2008; IEZZI et al., 2008); potenciação de longo prazo (PLP) nos circuitos neuronais, a qual ocorre quando a ativação repetida do mesmo conjunto de sinapses gera mudanças de longo prazo na eficiência de ativação sináptica, resultando em facilitação devido à plasticidade ocorrida (BAILEY; MI; NELSON, 2014; GUNDUZ et al., 2017; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003); e ativação dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) na transmissão sináptica (ELLAWAY et al., 2015; RIDDING; ZIEMANN, 2010).

Sendo assim, é possível observar que a EMTr pode ter agido através de dois mecanismos para geração dos efeitos de curto prazo aqui observados. Inicialmente, pode ter atuado na redução da inibição córtico-espinhal por seu mecanismo de aumento da excitabilidade das redes neuronais estimuladas. Estudos mostraram que a redução da inibição por aumento da excitabilidade facilita a ativação de neurônios córtico-espinhais residuais, melhorando o controle motor voluntário (KUMRU et al., 2010; PEINEMANN et al., 2004; SMITH et al., 2000) por compensação da capacidade reduzida do córtex para gerar movimentos voluntários apropriados (NARDONE et al., 2014; SMITH et al., 2000). Esse argumento foi utilizado também por Belci et al. (2004), que postulam que a EMTr reduz a inibição córtico-espinhal por aumento da excitabilidade cortical motora e segmentar da ME, podendo ser o mecanismo responsável pela melhora motora funcional.

Em consequência à modulação da excitabilidade, pode ter ocorrido reorganização neuronal e plasticidade sináptica que podem estar amplamente envolvidas no desenvolvimento da conectividade neural responsável por melhorias motoras (KOPEZYNSKI; AQUINO, 2010; RIDDING; ROTHWELL, 2007; TAZOE; PEREZ, 2015) e no condicionamento de circuitos remanescentes relacionado à recuperação funcional (ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2014). Essas mudanças podem refletir na via final do circuito motor, ou seja, podem gerar plasticidade em circuitos espinhais envolvendo motoneurônios de membros inferiores, contribuindo para melhorias na produção motora voluntária dos músculos da perna (PEREZ; LUNGHOLT; NIELSEN, 2004, 2005; PEREZ; LUNDBYE-JENSEN; NIELSEN, 2007). É importante observar que não é possível precisar quais dos dois mecanismos supracitados podem estar envolvidos em menor ou maior grau nas respostas sensório-motoras observadas no presente estudo.

Embora nenhuma escala funcional tenha sido utilizada no presente estudo, é possível sugerir que o aumento nos EM do ISNCSCI podem estar associados à melhora na funcionalidade nos indivíduos com LMi crônica, uma vez que quanto maior a pontuação no EM do ISNCSCI, maior a força muscular e, portanto, mais provável que um indivíduo recupere a capacidade funcional (DOBKIN et al., 2007).

Os resultados encontrados no presente estudo contribuem para formulação de evidência científica e clínica sobre os efeitos positivos da EMTr na função sensório-motora dos membros inferiores de indivíduos com LMi crônica. Tendo em vista os resultados mistos dos estudos com EMTr na LM, o presente estudo apresenta evidência que pode somar à literatura existente e ajudar no entendimento sobre o papel da EMTr na reabilitação de indivíduos com LMi. Além disso, a escassez de estudos com EMTr aplicada sobre a região

dos membros inferiores em MI torna os resultados aqui encontrados importantes para a evidência de base do efeito dessa técnica sobre músculos distantes. Concordando ainda com estudos anteriores que afirmam que a EMTr por ativação direta ou indireta dos motoneurônios espinhais pode influenciar a plasticidade da ME para músculos dos membro inferiores (CORTES et al., 2011; LEUKEL et al., 2012).

É importante destacar ainda que os resultados observados, em concordância com achados de estudos anteriores (BELCI et al., 2004; BENITO et al., 2012; BUNDAY; PEREZ, 2012; GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015; URBIN et al., 2014), fornecem evidência de melhorias motoras e sensoriais em indivíduos com LM_i em fase crônica. Dessa forma, indicando que pode haver potencial para recuperação mesmo após as fases agudas e subagudas da LM_i. Esse achado reforça a ideia de que indivíduos em fase crônica necessitam de estímulos adicionais às vias neuronais corticais e espinhais para que a recuperação continue ocorrendo.

Os resultados encontrados devem ser interpretados com cautela e generalizados apenas para populações com as mesmas características encontradas na amostra, tendo em vista que aspectos como o nível, severidade e tempo de lesão podem influenciar a resposta de cada indivíduo à EMTr (ELLAWAY; VASQUEZ; CRAGGS, 2015; FAWCETT et al., 2007; KIRSHBLUM et al., 2004).

7 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a falta de um segundo grupo para recebimento da ordem inversa da intervenção ou para recebimento de uma das condições independentemente do outro grupo, não permitiu que o desenho crossover ou paralelo fosse realizado, bem como comprometeu o processo de randomização que não pôde ser realizado. Esse fator pode ter prejudicado a validade interna.

Segundo, o cegamento do terapeuta responsável pela aplicação da EMTr não foi possível, podendo ter ocorrido o viés de performance. Terceiro, embora a heterogeneidade do nível de lesão e do tempo após a LMi levem a uma maior validade externa do nosso estudo, nossos resultados não podem ser generalizados para todos os indivíduos com LMi. Dessa forma, os resultados devem ser generalizados apenas para populações com as mesmas características observadas no presente estudo.

Por fim, não foram realizadas avaliações de acompanhamento após a intervenção. Dessa forma, o presente estudo não permite a determinação dos efeitos de longo prazo da EMTr.

8 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados demonstram que cinco sessões de EMTr de alta frequência (5 Hz) aplicadas sobre a área motora dos membros inferiores (Cz-M1) podem induzir melhoras estatisticamente e clinicamente significativas nos escores motores dos membros inferiores em indivíduos com LMi crônica. Além disso, a EMTr demonstrou potencial para melhorar a função sensorial, especialmente para a sensibilidade superficial. Dessa forma, a EMTr pode ser usada como uma ferramenta eficaz na reabilitação de indivíduos com LMi crônica.

Os resultados do presente estudo corroboram com os demonstrados por estudos anteriores em indivíduos com LMi e outras lesões neurológicas com comprometimento sensório-motor, demonstrando os efeitos benéficos de curto prazo da EMTr de alta frequência sobre a função sensório-motora em indivíduos com LMi crônica. Esse resultado destaca a importância de gerar estímulos neuroplásticos durante a fase crônica da LMi com o objetivo de potencializar esses mecanismos e, conseqüentemente, melhorar a recuperação sensório-motora.

Estudos adicionais com desenhos randomizados, duplo cego e controlados devem ser realizados com amostras homogêneas de indivíduos com LMi crônica para determinar quais características de lesão podem favorecer ou desfavorecer a melhor recuperação em resposta à EMTr. Além disso, estudos com parâmetros padronizados de EMTr devem ser realizados para o estabelecimento de quais parâmetros induzem melhores respostas na função sensório-motora. Da mesma forma, o estudo dos efeitos de longo prazo dessa técnica e do seu efeito em associação com outras técnicas de terapia convencional devem ser realizados para esclarecimento do potencial clínico da EMTr.

REFERÊNCIAS¹

- AGUILAR, J. et al. Spinal cord injury immediately changes the state of the brain. **Journal of Neuroscience**, [s.l.], v. 30, n. 22, p.7528-7537, jun. 2010.
- ASHWORTH, B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. **The Practitioner**, [s. l.], v. 192, n. 1, p.540-542, abr. 1964.
- BABILONI, C. et al. Chapter 5 Fundamentals of Electroencefalography, Magnetoencefalography, and Functional Magnetic Resonance Imaging. **International Review of Neurobiology**, [s.l.], p.67-80, fev. 2009.
- BAILEY, A.; Mi, P.; NELSON, A. J. Transcranial magnetic stimulation to investigate motor cortical circuitry and plasticity in spinal cord injury. **Journal of Neurology & Stroke**, v. 1, n. 2, p.1-11, jun. 2014.
- BEHRMAN, A. L; BOWDEN, M. G; NAIR, P. M. Neuroplasticity after spinal cord injury and training: an emerging paradigm shift in rehabilitation and walking recovery. **Physical Therapy**, [s.l.], v. 86, n. 10, p.1406-1425, out. 2006.
- BEL, E. A. D.; DA SILVA, C. A.; MLADINIC, M. O Trauma raquimedular. **Coluna/Columna**, São Paulo, v. 8, n. 4, p.441-49, out/dez. 2009.
- BELCI, M. et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. **Spinal Cord**, [s. l.] v. 42, n. 7, p.417-9, Jul 2004.
- _____. et al. Magnetic brain stimulation modulates neuronal plasticity in spinal cord injury patients. **Glas. Pul. Boln, Londres**, p.35-40, fev. 2005.
- BENITO, J. et al. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. **Spinal Cord Inj. Rehabil.**, v. 18, n. 2, p.106–112, 2012.
- BERBEN, L.; SEREIKA, S. M.; ENGBERG, S. Effect size estimation: methods and examples. **International Journal of Nursing Studies**, v. 49, n. 8, p.1039–1047, ago. 2012.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.01-07, mar. 1994.
- BOHANNON, R.; SMITH, M. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. **Physical Therapy**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.206-207, fev. 1987.
- BORICH, M. R. et al. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. **Neuropsychologia**, [s.l.], v. 79, p.246-255, dez. 2015.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2002).

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012.

BRUCKI, S. M. V. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 3, p.777-781, set. 2003.

BUNDAY, K. I.; PEREZ, M. A. Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission. **Current Biology**, [s.l.], v. 22, n. 24, p.2355-2361, dez. 2012.

COCKRELL, J. R.; FOLSTEIN, M. F.. Mini-Mental State Examination. In: COPELAND, J. R. M.; ABOU-SALEH, M. T.; BLAZER, D. G.. **Principles and Practice of Geriatric Psychiatry**. 2. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2002. Cap. 27. p. 140-141.

COHEN, J. Some issues in power analyses. In: COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2. ed. New York: Routledge Academic, 1988. Cap. 11. p. 531-542.

CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 61 n. 1, p.146-52, 2003.

CORTES M. et al. Spinal associative stimulation: a non-invasive stimulation paradigm to modulate spinal excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 11, p. 2254-9, nov. 2011.

CHA, H. G.; JI, S.; KIM, M. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability and sensory nerve conduction velocity in subacute-stage incomplete spinal cord injury patients. **Journal Of Physical Therapy Science**, [s.l.], v. 28, n. 7, p.2002-2004, jul. 2016.

D'OSTILIO, K. et al. Effect of coil orientation on strength–duration time constant and I-wave activation with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 127, n. 1, p.675-683, jan. 2016.

DENG, Z.; LISANBY, S.; PETERCHEV, A. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. **Brain Stimulation**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-13, jan. 2013.

DES JARLAIS, D. C. et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. **American Journal of Public Health**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.361-366, mar. 2004.

DIETZ, V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects. **Experimental Neurology**, [s.l.], v. 235, n. 1, p.110-115, maio 2012.

DIETZ, V.; FOUAD, K.. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. **Brain**, [s.l.], v. 137, n. 3, p.654-667, out. 2013.

DOBKIN, B. et al. The evolution of walking-related outcomes over the first 12 weeks of rehabilitation for incomplete traumatic spinal cord injury: the multicenter randomized spinal cord injury locomotor trial. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.25-35, jan. 2007.

DURLAK, J. A. How to select, calculate, and interpret effect sizes. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 34, n. 9, p. 917–928, fev. 2009.

ELLAWAY, P.H.; VASQUEZ, N.; CRAGGS, M. Induction of central nervous system plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation to promote sensorimotor recovery in incomplete spinal cord injury. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-11, maio 2014.

FAWCETT, J. W. et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. **Spinal Cord**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.190-205, dez. 2006.

FECHIO M. B. et al. A repercussão da lesão medular na identidade do sujeito. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 1, p.38-42, jan. 2009.

FOLSTEIN, M.; FOLSTEIN, S.; MCHUGH, P. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.189-198, nov. 1975.

FURLAN, J. C. et al. Motor and Sensory Assessment of Patients in Clinical Trials for pharmacological Therapy of Acute Spinal Cord Injury: Psychometric Properties of the ASIA Standards. **Journal of Neurotrauma**, [s.l.], v. 25, p.1273-301, nov. 2008.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? **Revista de Psiquiatria Clínica**, [s. I.], v. 28, n. 5, p.253-65, 2001.

FRISON, V. B. et al. Estudo do perfil do trauma raquimedular em Porto Alegre. **Fisioterapia Pesquisa**, Porto Alegre, v. 20, n. 2, p.165-171, 2013.

GALLUCI NETO, J.; CAMPOS JÚNIOR, M. S.; HÜBNER, C. K. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 3, n. 1, p.10-14, 2001.

GANDOLLA, M. et al. Re-thinking the role of motor cortex: Context-sensitive motor outputs?. **Neuroimage**, [s.l.], v. 91, n. 1, p.366-374, maio 2014.

GASPAR, A. P. et al. Avaliação epidemiológica dos pacientes com lesão medular atendidos no Lar Escola São Francisco. **Acta Fisiátrica**, [s. I.], v. 10, n. 2, p.73-77, 2003.

GENTNER, R. et al. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. **Cerebral Cortex**, [s.l.], v. 18, n. 9, p.2046-2053, set. 2008.

GHOTBI, N. et al. Measurement of lower-limb muscle spasticity: intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. **The Journal of Rehabilitation Research And Development**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.83-88, nov. 2011.

GOMES-OSMAN, J.; FIELD-FOTE, E. C. Cortical vs. afferent stimulation as an adjunct to functional task practice training: a randomized, comparative pilot study in people with cervical spinal cord injury. **Clinical Rehabilitation**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.771-782, 7 ago. 2014.

GUNDUZ, A. et al. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. **Neural Regeneration Research**, [s.l.], v. 12, n. 12, p.1933-1938, dez. 2017.

GUNDUZ, A.; KUMRU, H.; PASCUAL-LEONE, A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations. **Neural Regeneration Research**, [s.l.], v. 9, n. 7, p.712-718, abr. 2014.

HAGG, T.; OUDEGA, M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. **Journal of Neurotrauma**, [s.l.], v. 23, n. 3-4, p.263-280, abr. 2006.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 23, p.56-62, 1960.

HERRMANN, K. H. et al. Differences in functioning of individuals with tetraplegia and paraplegia according to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). **Spinal Cord**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.534-543, nov. 2010.

HILL, M. R. et al. Quality of life instruments and definitions in individuals with spinal cord injury: a systematic review. **Spinal Cord**, [s.l.], v. 48, n. 6, p.438-450, dez. 2009.

IEZZI, E. et al. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. **Journal of Neurophysiology**, [s.l.], v. 100, n. 4, p.2070-2076, out. 2008.

ILES, J. F. Evidence for cutaneous and corticospinal modulation of presynaptic inhibition of Ia afferents from the human lower limb. **The Journal of Physiology**, [s.l.], v. 491, n. 1, p.197-207, fev. 1996.

JAZAYERI S.B. et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. **European Spine Journal**, [s. l] v. 24, n. 5, p.905-18, Jun 2014.

JETTÉ, F. et al. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, [s.l.], v. 27, n. 7, p.636-643, abr. 2013.

JURKIEWICZ, M. T. et al. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.527-538, mar. 2007.

KAKUDA, W. et al. High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a preliminary study. **Brain Injury**, [s.l.], v. 27, n. 9, p.1080-1086, jul. 2013.

KANDEL, E. R. et al. A organização funcional da percepção e do movimento. In: KANDEL, E. R. et al. **Princípios de neurociências**. 5. ed. New York: Mcgrawhill, 2014. Cap. 16. p. 315-326.

KANNATHAL, N. et al. Entropies for detection of epilepsy in EEG. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, [s.l.], v. 80, n. 3, p.187-194, dez. 2005.

KHEDR, E. et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. **European Journal of Neurology**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.567-572, set. 2003.

KIRSHBLUM, S. et al. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, [s.l.], v. 85, p. 1811–1817, nov. 2004.

KIRSHBLUM, S. et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). **The Journal of Spinal Cord Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.535-546, nov. 2011.

KIRSHBLUM, S. et al. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury: cases with classification challenges. **Journal of Spinal Cord Medicine**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 120-127, mar. 2014.

KLOOSTER, D. C. W. et al. Technical aspects of neurostimulation: focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 65, n. 1, p.113-141, jun. 2016.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, [s. I] v. 2, p.145-56, mar. 2003.

KOPEZYNSKI, M.C.; AQUINO, L.M. Estimulação magnética transcraniana e a reabilitação de pacientes pós-acidente vascular encefálico: revisão de conceitos e atualização. **Educ Contin Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 201-204, 2010.

KUMRU, H. et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. **Experimental Brain Research**, [s.l.], v. 234, n. 12, p.3447-3455, jul. 2016.

_____. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. **Neurorehabil. Neural Repair**, [s. I] v. 24, n. 5, p.435-41, jun. 2010.

KUPPUSWAMY, A. et al. Action of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 122, n. 12, p.2452-2461, dez. 2011.

LAKENS, D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. **Frontiers in Psychology**, [s.l.], v. 863, n. 4, p.1-12, nov. 2013.

LEE, B. B. et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. **Spinal Cord**, [s.l.], v. 52, n. 2, p.110-116, 26 fev. 2013.

LEE, J.; THUMBIKAT, P. Pathophysiology, presentation and management of spinal cord injury. **Surgery**, Oxford, v. 33, n. 6, p.238-247, jun. 2015.

LEFAUCHEUR, J. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 125, n. 11, p.2150-2206, nov. 2014.

LEMON, R.N. Descending pathways in motor control. **Annu Rev Neuroscience**, v. 31, p. 195–218, 2005.

LEUKEL C. et al. Pathway- specific plasticity in the human spinal cord. **European Journal Neuroscience**, v. 35, n. 10, p. 1622–1629, mai. 2012.

LYNSKEY, J. Activity-dependent plasticity in spinal cord injury. The Journal Of Rehabilitation **Research And Development**, [s.l.], v. 45, n. 2, p.229-240, dez. 2008.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M.. Estrutura da medula espinhal. In: MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M.. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 14. p. 151-162.

MARINO, R. J. et al. International Standards For Neurological Classification Of Spinal Cord Injury. **The Journal Of Spinal Cord Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.50-56, jan. 2003.

MARTIN, J. Harnessing neural activity to promote repair of the damaged corticospinal system after spinal cord injury. **Neural Regeneration Research**, [s.l.], v. 11, n. 9, p.1389-1391, set. 2016.

MEUNIER, S.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. **Experimental Brain Research**, [s.l.], v. 119, n. 4, p.415-426, abr. 1998.

MONIF, M.; SENEVIRATNE, U. Clinical factors associated with the yield of routine outpatient scalp electroencephalograms: a retrospective analysis from a tertiary hospital. **Journal Of Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 45, p.110-114, nov. 2017.

MCDONALD, J.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. **The Lancet**, [s.l.], v. 359, n. 9304, p.417-425, fev. 2002.

NARDONE, R. et al. Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. **Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 37, n. 1, p.19-31, Jan 2014.

_____. RTMS modulates reciprocal inhibition in patients with traumatic spinal cord injury. **Spinal Cord**, [s.l.], v. 52, n. 11, p.831-835, ago. 2014.

NIELSEN, J.; KAGAMIHARA, Y. Differential projection of the sural nerve to early and late recruited human tibialis anterior motor units: change of recruitment gain. **Acta Physiologica Scandinavica**, [s.l.], v. 147, n. 4, p.385-401, abr. 1993.

NOGUEIRA, P. C. et al. Sobrecarga do cuidado e impacto na qualidade de vida relacionada à saúde de cuidadores de indivíduos com lesão medular. **Ver Latino-americana de enfermagem**, 2012.

OUDEGA, M.; PEREZ, M. A.. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 590, n. 16, p.3647-3663, ago. 2012.

PEINEMANN, A. et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. **Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 115, n. 1, p.1519-1526, mar. 2004.

PEREZ, M. A.; LUNGHOLT, B. K. S.; NIELSEN, J. B. Short-term adaptations in spinal cord circuits evoked by repetitive transcranial magnetic stimulation: possible underlying mechanisms. **Experimental Brain Research**, [s.l.], v. 162, n. 2, p.202-212, dez. 2004.

_____. Presynaptic control of group Ia afferents in relation to acquisition of a visuo-motor skill in healthy humans. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 568, n. 1, p.343-354, set. 2005.

PEREZ, M.; LUNDBYE-JENSEN, J.; NIELSEN, J. Task-specific depression of the soleus h-reflex after cocontraction training of antagonistic ankle muscles. **Journal Of Neurophysiology**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.3677-3687, dez. 2007.

PICKETT, W. et al. Traumatic spinal cord injury in Ontario, Canada. **The Journal Of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, [Ontario], v. 6, n. 55, p.1070-1076, dez. 2003.

PITCHER, D. et al. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 36, p.8929 – 8933, set. 2008.

PLEGER, B. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced changes in sensorimotor coupling parallel improvements of somatosensation in humans. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 26, n. 7, p.1945-1952, fev. 2006.

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

RAINETEAU, O.; SCHWAB, M. E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. **Nature Reviews/Neuroscience**, Zurich, v. 2, p.263-73, abr. 2001.

RIDDING, M. C; ROTHWELL, J. C. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.559-567, jul. 2007.

RIDDING, M. C; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 588, n. 13, p.2291-2304, jun. 2010.

ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 120, n. 12, p.2008-2039, dez. 2009.

- ROSSINI, P. M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. **Committee. Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 126, n. 6, p.1071-1107, jun. 2015.
- SAKAI, K. et al. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. **Experimental Brain Research**, [s. l.], v. 1, n. 113, p.24-32, jan. 1997.
- SIEBNER, H. R.; ROTHWELL, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. **Experimental Brain Research**, [s. l.] v. 148, n. 1, p. 1-16, Jan 2003.
- SILVA, G. A. et al. Avaliação funcional de pessoas com lesão medular: utilização da escala de independência funcional – MIF. **Contexto Enfermagem, Florianópolis**, v. 21, n. 4, p.929-936, 2012.
- SINGH, A. et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. **Clinical Epidemiology**, [s.l.], p.309-331, set. 2014.
- SCIVOLETTO, G. et al. Distribution-based estimates of clinically significant changes in the international standards for neurological classification of spinal cord injury motor and sensory scores. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, [s.l], v. 49, n. 3, p. 373-84, jun. 2013.
- SMITH, H. C. et al. Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. **Spinal Cord**, [s. l.], v. 38, n. 5, p.292-300, maio 2000.
- SMITH, S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 76, n. 2, p.2-7, jun. 2005.
- SULLIVAN, G. M.; FEINN, R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. **Journal of Graduate Medical Education**, v. 4, n. 3, p.279–282, set. 2012.
- TAZOE, T.; PEREZ, M.A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s. l.] v. 96, p.145-155, abr. 2015.
- THIELSCHER, A.; KAMMER, T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 115, n. 7, p.1697-1708, jul. 2004.
- THOMPSON, A. K.; WOLPAW, J. R. Restoring walking after spinal cord injury: operant conditioning of spinal reflexes can help. **The Neuroscientist**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.203-215, mar. 2014.
- THOMPSON, B. Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. **Psychol. Sch.**, v. 44, [s.l], p 423–432, abr. 2007.

URBIN, M. A. et al. Spike-timing-dependent plasticity in lower-limb motoneurons after human spinal cord injury. **Journal of Neurophysiology**, v. 118, n. 4, p. 2171-2180, out. 2017.

VALERO-CABRÉ, A. O. M. et al. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. **Neuroreport**, [s. I.] v. 12, n. 17, p.3845-8, 2001.

VASCONCELOS, E. C. L. M.; RIBERTO, M. Caracterização clínica e das situações de fratura da coluna vertebral no município de Ribeirão Preto, propostas para um programa de prevenção do trauma raquimedular. **Coluna/Columna**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 1, p.40-43, 2011.

WILLIAMS, J. B. W. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 251, n. 2, p.6-12, jun. 2001.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (Org.). **Declaration of Helsinki**: Ethical principles for medical research involving human subjects. 2008. Disponível em: <<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2008.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

YILMAZ, B. et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. **Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 37, n. 4, p.397-400, Jul 2014.

YOZBATIRAN, N. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex and robot-assisted arm training in chronic incomplete cervical spinal cord injury: A proof of concept sham-randomized clinical study. **NeuroRehabilitation**, [s. I] v. 39, n. 3, p.401-11, Jul 2016.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Código de Identificação do Participante: _____ Data: ____/____/____

Sexo: () Masculino () Feminino Data de Nascimento: ____/____/____

Cidade: _____ Contato: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Estado civil: _____ Escolaridade: _____

Profissão/ Ocupação atual: _____

Antecedente: _____

Diagnóstico de Lesão Medular? () Sim () Não

Idade quando ocorreu a Lesão? _____

Tempo de Lesão:

() < 6 meses () 6 meses e 1 ano () 1 a 5 anos () 5 a 10 anos () > 10 anos

Tipo de Lesão:

() Traumática () Completa () Patológica () Incompleta () Não informado

Marcha:

() Não realiza () Marcha com auxílio () Deambulação independente

Assistência Fisioterapêutica: () Sim () Não

Tempo de Assistência Fisioterapêutica: () < 6 meses () 6-12 meses () > 12 meses

Frequência da Assistência Fisioterapêutica: _____

Faz uso de medicamento? Qual? _____

Tem alguma prótese metálica? () Sim () Não

Onde? _____

Tem marca-passo cardíaco? () Sim () Não

Já passou por avaliação Psiquiátrica ou Psicológica?

Não Sim, sem diagnóstico

Sim, diagnóstico de depressão Sim, outro diagnóstico.

Qual? _____

Já fez tratamento para depressão ou outro transtorno psiquiátrico?

Psicológico: Sim Não Durante quanto tempo? _____

Medicamentoso: Não Sim Durante quanto tempo? _____

Atualmente, está passando por tratamento para depressão ou outro transtorno psiquiátrico? Sim Não Há quanto tempo? _____

APÊNDICE B – ANAMNESE E EXAME NEUROLÓGICO

Código de Identificação do Participante: _____ Data: ____/____/____

ANAMNESE

H.D.A: _____

H.P.P: _____

H.Social: _____

AVDs: _____

Medicamentos: _____

EXAME FÍSICO

Postura: _____

Locomoção:

() Deambulante: _____ () Cadeirante: _____

Marcha: _____

Tônus: _____

Trofismo: _____

Mobilidade: _____

Força Muscular: _____

Reflexo Superficial ou Proprioceptivo (patológicos):

Babinsk: _____ Clônus: _____

Hoffman: _____ Outro: _____

Reflexos Profundos:

Bicipital: _____

Estiloradial: _____

Tricipital: _____

Mandibular: _____

Aquileu: _____

Patelar: _____

Diagnóstico Clínico: _____

Diagnóstico Cinético-Funcional: _____

Diagnóstico Anatômico: _____

Assinatura do pesquisador