

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Adriana Luísa Pereira da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto

Co-orientador: Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto

março 2020

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Dedicatória

Aos meus pais. Pelo apoio incondicional. Pelo amor incondicional. Pela entrega incondicional. A minha inspiração e a razão de tudo.

À minha irmã, pelo eterno apoio.

Às minhas tias. Tia Cristina, Tia Teresa e Tia Paula. São a força, o sorriso e a vida. São tudo.

Aos meus primos, Rita e Ruca. Dois dos meus maiores exemplos de força.

Aos meus tios.

Aos meus avós, avó Luísa e avó David.

‘Deixem passar as tias!’

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Agradecimentos

Deixo o meu mais sincero agradecimento a todos os que me ajudaram a concretizar este projeto.

O meu maior agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Assunção Vaz Patto. Pela disponibilidade, pelo perfeccionismo exigido sempre com a maior amabilidade, pela coragem que me passou, pelo gosto do desafio, pelo Humanismo que carrega de profissão, pelo apoio constante e em todas as alturas.

Ao Dr. Nuno Pinto, o meu coorientador, um meu maior agradecimento. Pelo profissionalismo, pelo espírito crítico e construtivo, por exigir o melhor.

Aos meus orientadores, o meu eterno agradecimento. São um exemplo de profissionalismo que levarei comigo para o futuro.

Ao grupo de revisões sistemáticas da Faculdade de Ciências de Saúde, pela partilha de conhecimentos que permitiu.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, por serem o local onde concretizei o meu sonho. Por todos os valores que, que a nível profissional, quer a nível pessoal, me inculcaram.

Ao MedUBI, casa que me desafiou a crescer. Um agradecimento especial à Catarina Gonçalves, a catapulta de uma grande oportunidade.

À Covilhã, que me construiu enquanto futura médica, que me permitiu crescer.

À Helena e à Marta, as minhas colegas de casa, a família que recebi. O meu obrigada mais sincero por serem a minha casa.

À Mariana. A minha grande amiga, de todas as ocasiões e para todas as situações.

Ao Tiago. Por tudo. Acima de tudo, por ser o meu melhor amigo, desde o início.

Aos meus pais, à minha irmã, às minhas tias, aos meus primos. Sem eles, nada disto seria possível. São eles a minha razão e o meu sonho!

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Prefácio

Título: Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral – uma revisão sistemática

Autor(a): Adriana Luísa Pereira da Costa

Área(s) científica(s): Neurologia

Orientação científica: Professora Doutora Assunção Vaz Patto e Dr. Nuno Pinto

Esta dissertação é resultado de um trabalho e investigação individual, independente, com conteúdo original. As fontes consultadas encontram-se devidamente explícitas ao longo do desenvolvimento do texto e nas referências bibliográficas.

Publicações até à data: Apresentação Oral e Escrita em forma de Poster na Competição Científica do XI Congresso MedUBI, com o 1º Lugar na Categoria de *Investigação Translacional* do PostInMed (comprovativo em Anexo 1).

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Resumo

Introdução: A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva aplicada após um Acidente Vascular Cerebral associa-se a uma estratégia de neuro-modelação isolada ou como co-adjuvante de outros tratamentos, baseando-se tanto na teoria da ativação hemisférica ipsilateral, como na teoria de inibição inter-hemisférica, para melhorar a capacidade motora perdida.

Objetivos: Este trabalho pretende determinar o regime ótimo de aplicação de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva clássica (EMTR) ou Theta Burst stimulation (TBS), para que haja melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Metodologia: Neste sentido, foram pesquisados ensaios clínicos randomizados e controlados na PubMed/ MEDLINE e EMBASE, com os termos de pesquisa “transcranial magnetic stimulation”; “repetitive transcranial magnetic stimulation”; “theta burst stimulation”; “cerebrovascular disease”; “brain ischemia”; “intracranial hemorrhages”; “stroke”; “brain infarction”; “placebo”; “sham”; “randomized controlled trial”; “controlled clinical trial”.

Todos os títulos e resumos dos artigos foram avaliados de forma independente por vários revisores e a extração de dados dos artigos elegíveis foi igualmente realizada de forma independente com recurso a um formulário de extração de dados. Os artigos que compõem esta revisão sistemática cumprem todos os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos aquando do início da mesma. O risco de viés das publicações foi avaliado com a “Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias”. O principal resultado avaliado nesta revisão foi o impacto na recuperação da força motora, nos membros superiores e/ou inferiores. No final da análise dos estudos e da avaliação do resultado considerado procedeu-se à síntese narrativa dos resultados encontrados.

Resultados: Após avaliação inicial de 461 estudos, analisaram-se 22 ensaios que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão definidos para a revisão, totalizando 541 participantes submetidos a EMTR/TBS. Estimulação excitatória ipsilesional foi aplicada a 166 doentes, sendo que, globalmente, houve uma melhoria da função motora dos doentes com a aplicação de EMTR de alta frequência, enquanto que apenas 65,8% dos 38 participantes submetidos a TBS intermitente tiveram resultados positivos. Por outro lado, dos 375 participantes submetidos a um regime inibitório aplicado no hemisfério contralesional, 87% dos 363 submetidos a EMTR de baixa frequência apresentaram resultados positivos, contrariamente aos 12 doentes submetidos a TBS contínua, nos quais não se verificou uma melhoria da função motora.

Discussão: A maioria dos doentes foi submetido a um dos seguintes tipos de estimulação: EMT clássica de alta frequência ou EMT clássica de baixa frequência. Apesar de todos os que foram sujeitos a estimulação de alta frequência apresentarem melhoria da função motora, é de notar que a respetiva amostra é três vezes inferior à que corresponde aos doentes submetidos a estimulação de baixa frequência, sendo que apenas 13% destes últimos não apresentou melhorias no sistema motor. Tal permite-nos questionar a efetividade de ambos os regimes, uma vez que as amostras de cada um deles não são idênticas.

De realçar ainda a necessidade de uniformização dos critérios de severidade motora dos doentes incluídos e das escalas usadas para aferir a evolução da função motora. A heterogeneidade destes parâmetros poderá justificar os resultados apresentados nesta revisão.

Conclusão: Os resultados sugerem que o regime mínimo mais adequado de EMT para doentes com AVC e sequelas motoras será a estimulação excitatória clássica de alta frequência no hemisfério ipsilateral, num número mínimo de 750 pulsos/sessão e uma carga total de estimulação de pelo menos 3750 pulsos, com um mínimo de 5 sessões.

Palavras-chave: transcranial magnetic stimulation; theta burst stimulation; cerebrovascular disease; stroke; randomized controlled trial.

Abstract

Introduction: The use of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation after the occurrence of a Stroke is associated to a strategy of neuro modulation isolated or as a co adjuvant, based not only on the ipsilateral hemispheric activation theory but also on the interhemispheric inhibition in order to improve the loss of motor function.

Objectives: Determine the most suitable program (number of sessions and number of pulses per sessions) of Transcranial Magnetic Stimulation, either the classic repetitive, or Theta Burst Stimulation, in order to be able to cause an improvement in the motor function, largely compromised after stroke.

Methodology: In our review, we included randomized controlled trials RCT's, searched on databases such as PubMed/MEDLINE and EMBASE with the following key words: transcranial magnetic stimulation; repetitive transcranial magnetic stimulation; theta burst stimulation; cerebrovascular disease; brain ischemia; intracranial hemorrhages; stroke; brain infarction; placebo; sham; randomized controlled trial; controlled clinical trial.

Several reviewers independently scanned all titles and abstracts for eligible studies and extracted data from these last using a data extraction form. All the articles selected for this study fulfill all the inclusion and exclusion criteria established in beginning of this process. Risk of bias was accessed using the "Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias". Our primary outcome was the potencial impact of this approach in the recovery of motor function. After having summarized the data we performed a narrative synthesis of the results.

Results: After the initial evaluation of 461 studies, 22 of them were analysed, because they fulfilled all the inclusion and exclusion criteria, with a total of 541 participants submitted to TMS/TBS. Ipsilesional excitatory stimulation was applied to 166 patients. In general, patients submitted to High Frequency TMS had improvements on motor function, whereas only 65,8% of the 38 patients who had intermittent Theta Burst Stimulation had indeed positive results. On the other hand, an inhibitory regime applied contralesionally was performed on 375 participants. 87% of the 363 who had classic Low Frequency TMS showed positive results with improvement of motor function, but all the patients, 12, submitted to continuous Theta Burst Stimulation did not showed results.

Discussion: Most participants were submitted to one of the following: classic high frequency TMS or classic low frequency TMS. Despite all the participants that were submitted to the first regime had positive results, with improvement of the motor function, we need to point out that the number of patients was three times lower compared to the

sample of participants submitted to the classic low frequency TMS regime, with only 13% of the 363 participants submitted to this last regime not demonstrating improvements on the motor function. This make us think on the real efectiviness of both regimes.

We also want to stand out the need to standardized the criteria related to the severity of motor function to included the participants in these kind of studies, as well as the scales applied to evaluate the motor function and it's evulotion throughout the study. The heterogeneity of these parameters can justify some of the results we present in this review.

Conclusion: The results suggest that the most suitable regime of TMS for patients who had strokes and motor impairments is classic High Frequency stimulation on the ipsilateral hemisphere, with at least 750 pulses per sessions and a total charge of at least 3750 pulses, with a minimum of 5 sessions.

Key-words: transcranial magnetic stimulation; theta burst stimulation; cerebrovascular disease; stroke; randomized controlled trial.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução.....	19
1.1. Patofisiologia dos Acidentes Vasculares Cerebrais	19
1.2. Estimulação Transcraniana Magnética repetitiva	23
2. Metodologia de investigação	29
2.1 Critérios de inclusão.....	30
2.2 Critérios de exclusão	30
2.3 Pesquisa.....	30
2.4. Seleção de estudos	31
2.5. Extração de dados	31
2.6. Avaliação do risco de viés	32
2.7. Estratégia para a síntese de dados	32
3.Resultados.....	33
3.1. Seleção dos estudos	33
3.2. Características dos estudos.....	34
4. Discussão dos resultados	49
5. Conclusão	59
6. Bibliografia.....	61
7. Apêndices	71
8. Anexos.....	89

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama Prisma do processo de seleção dos estudos _____	33
Figura 2 – Avaliação dos vários fatores de risco para cada um dos estudos incluídos ____	41
Gráfico 1 – Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem do total de estudos incluídos _____	42

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Lista de Acrónimos

ABMS II – Ability for Basic Movement Scale Revised

AF – Alta frequência

AIT – Acidente Isquémico Transitório

ARAT – Action Research Arm Test

AVC/ AVCs – Acidente Vascular Cerebral/ Acidentes Vasculares Cerebrais

BBT – Box and Block test

BDI – Beck's Depression Inventory

BI – Barthel Index

BF – Baixa frequência

BMRC – British Medical Research Council

BRS – Brunnstrom Recovery Stages

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

EMTR – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva

FA – Fibrilhação Auricular

FMA/ FMS – Fugl Meyer Assessment/ Fugl Meyer Score

FMA UL – Fugl Meyer Assessment Upper Limb

FMA LL – Fugl Meyer Assessment Lower Limb

EMRT - AF – Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva de alta frequência

9HPT – 9 hole Peg Test

Hz – Hertz

JTT – Jebsen-Taylor test

3JC – 3 jaw-chuck force

cTBS – continuous theta burst stimulation

iTBS – intermittent theta burst stimulation

EMRT – BF – Estimulação Transcraniana repetitiva de baixa frequência

LBFCI – The Late-Life Functioning Disability Index

M1 – Córtex Motor Primário

a MT – Active Motot Threshold

MAL – Motor Activity Log

MAS – Modified Ashworth Scale

MEPs – Motor Evoked Potentials

MESUPES – Motor Evaluation Sacle for Upper Extremity in Stroke Patients

MI /MS – Membro Inferior/ Membro Superior

MMT – Manual Muscle Test

MMS/ MMSE – Mini Mental Status Examination Score

rMT – resting Motor Threshold

mRS – Modified Rankin Scale

MRC UL – Upper limb score of Medical Research Council score

MRC LL – Lower limb score of Medical Research Council score

MRCP – Movement Related Cortical Potencial

NIHSS – The National Institutes Health Stroke Scale

PASS – Postural Assessment Scale for Stroke Patients

PM – Córtex premotor

PP – Palmar Pinch

PPT – Purdue Pedboard Test

POMA-b – balance subscale of the Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment

RASP – Rivermead Assessment of Somatosensory performance

RCT – Ensaio Aleatorizado Controlado (Randomized controlled trial)

rMT – resting Motor Threshold

rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation

SIAS – Stroke Impairment Assessment Set

SICI – Short Intracortical Inibition

SIS – Sensibility Impairment Score

sRT – Simple reaction time

cRT – Choice reaction time

EMT – transcranial magnetic stimulation

TUG – Timed Up and Go test

WMFT – Wolf Motor Function Test

1. Introdução

As doenças cerebrovasculares assumem um papel de destaque na mortalidade da população portuguesa. Dentro destas destaca-se o Acidente Vascular Cerebral (AVC) que, a par da elevada taxa de mortalidade, determina uma elevada taxa de morbilidade pelas sequelas que deixa, com destaque nos défices motores nos membros superiores e/ou inferiores. A recuperação destes doentes é um processo longo, com muitas das armas terapêuticas a apresentarem-se infrutíferas.

1.1. Patofisiologia dos Acidentes Vasculares Cerebrais

O AVC, apesar da diminuição da mortalidade à qual se associa, é a principal causa mundial de incapacidade a longo prazo no adulto, particularmente em relação às consequências no sistema motor. Apenas uma pequena fração dos doentes conseguem uma recuperação motora completa, apesar de intenso tratamento de reabilitação, ficando a grande maioria portadora de sequelas motoras incapacitantes. É de realçar a diminuição da incidência de AVCs de novo ou recorrentes devida principalmente às medicações usadas para prevenção primária e secundária, como as estatinas e os anti-hipertensores. Apesar da evolução positiva quer na incidência, quer na mortalidade, muitos acidentes vasculares cerebrais podem ser prevenidos pelo controlo dos seus fatores de risco major modificáveis - como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia, bem como fatores comportamentais e de estilo de vida, tais como obesidade, má alimentação/ nutrição e o sedentarismo (1,2).

Um acidente cerebrovascular define-se pelo início abrupto de défice neurológico, que é atribuível a uma causa vascular focal. Trata-se, neste sentido, de um diagnóstico clínico, sustentado analítica e laboratorialmente (3).

A isquemia cerebral, a base desta patologia, resulta de uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que demora mais do que alguns segundos, comprometendo o aporte de glicose e oxigénio aos tecidos cerebrais e, conseqüentemente, a produção de energia, quadro que se traduz clinicamente pelas manifestações neurológicas. A magnitude da redução do fluxo sanguíneo cerebral é uma função do fluxo sanguíneo colateral e depende da anatomia da vasculatura individual, do local da oclusão e da pressão arterial sistémica. A cessação completa do fluxo sanguíneo provoca morte dos tecidos cerebrais entre 4 a 10 minutos. Se o fluxo sanguíneo cerebral for rapidamente reestabelecido, o tecido cerebral pode recuperar totalmente, o que é a definição de um Acidente Isquémico Transitório (AIT), no qual os sinais e sintomas do doente cessam num período de 24 horas após o início do quadro clínico,

sem qualquer repercussão imagiológica (4). Outra forma de AVC pode resultar de uma diminuição global do fluxo sanguíneo cerebral devido a hipotensão sistêmica (por exemplo: arritmia cardíaca, enfarte do miocárdio ou choque hemorrágico) e que causa frequentemente síncope. A persistência desta condição durante um maior período de tempo pode levar a enfarte cerebral das zonas limite correspondentes à distribuição das principais artérias cerebrais. Em casos mais severos, pode até desenvolver-se hipoxia-isquemia global levando a uma lesão cerebral global, com tradução clínica em encefalopatia hipoxico-isquêmica (5).

No que diz respeito à etiologia dos enfartes isquêmicos, 20% são cardioembólicos. Enfartes com causa cardíaca devem-se principalmente ao material trombótico com origem nos apêndices auriculares, na parede ventricular ou nas válvulas cardíacas esquerdas que embolizam para a circulação arterial. O trombo pode fragmentar ou rapidamente sofrer lise, causando apenas um AIT ou, de forma alternativa, com repercussões mais severas, pode ocluir vasos arteriais de forma mais duradoura, produzindo isquemia e enfarte cerebral. A principal causa cardioembólica de AVC é a Fibrilhação Auricular (FA) de origem não reumática. Outras possíveis causas de AVC com a mesma etiologia são as cardiomiopatias isquêmicas e próteses valvulares (6).

É de realçar o embolismo paradoxal, visto que a sua principal condição subjacente, o Foramen Oval Patente, está presente em 15% da população (7).

Uma outra etiologia a considerar é a formação de trombos sob placas ateroscleróticas que embolizam para as artérias intracranianas, num mecanismo de artéria para artéria que, em detrimento da trombose local, parece ser a principal causa dos enfartes das grandes artérias cerebrais e conseqüentemente os mais severos em termos de prognóstico. Qualquer vaso lesado é uma possível fonte de êmbolos, incluindo o arco aórtico, carótida comum, carótida interna, artérias vertebrais e basílares (8).

Os enfartes lacunares são uma variante de isquemia cerebral, que corresponde ao enfarte devido à oclusão aterotrombótica ou lipohialinótica das artérias penetrantes cerebrais, contabilizando cerca de 20% de todos os enfartes isquêmicos (9).

Precisamos de ter em consideração que existem ainda outras causas de isquemia cerebral, expondo-se de seguida algumas, apesar de não tão frequentes, pela reduzida prevalência a que se associam: distúrbios de hipercoagulabilidade, trombose do seio venoso, anemia de células falciformes, displasia fibromuscular, arterite de células gigantes, arterite granulomatosa, vasculite primária do sistema nervoso central e certas drogas como anfetaminas ou cocaína (10).

Por outro lado, temos o AVC hemorrágico, apresentando-se frequentemente com cefaleias e vômitos e outros sinais de hipertensão intracraniana, com necessidade de distinção imagiológica do AVC de origem isquémica, porque são entidades que apresentam tratamentos de fase aguda totalmente distintos. Das possíveis etiologias da hemorragia intracerebral, realça-se a hipertensão intracraniana, que causa a rutura de artérias profundas penetrantes cerebrais. Outras etiologias da hemorragia cerebral também muito frequentes passam pelas coagulopatias, pelo uso das drogas simpaticomiméticas (cocaína e metanfetamina, por exemplo) e pela angiopatia amiloidótica cerebral. Podemos ainda considerar a sua classificação em termos do local anatómico onde ocorrem: hemorragia intracerebral, se esta ocorre no parênquima cerebral; outras categorias de hemorragia cerebral incluem que esta ocorra nos espaços subdural e epidural, muito associada ao trauma ou à presença de aneurismas (11).

O AVC, no que diz respeito ao sistema motor, pode causar défices funcionais, com desvio ou perda da função neuro-musculo-esquelética e relacionada com o movimento (por exemplo: mobilidade das articulações, força muscular, tónus muscular e movimentos involuntários), e défices estruturais, como alterações significativas na estrutura do sistema nervoso central ou em estruturas relacionadas com o movimento. O compromisso motor, consequência de um AVC, justifica-se e perpetua-se por um ou mais dos seguintes princípios: ‘não uso aprendido’, ‘mau uso aprendido’ e ‘esquecimento’. A compreensão dos mecanismos subjacentes a estas lesões é fundamental para que se possa aplicar as estratégias de recuperação existentes mais adequadas a cada caso, no entanto está amplamente limitada pela complexidade destes mecanismos, uma vez que as lesões não são estáticas e podem flutuar no que diz respeito ao tipo e natureza das mesmas. Por outro lado, podem estar presentes diferentes tipos de défices que se vão manifestando ao longo do tempo, sendo complicado perceber qual a melhor forma de atuar nestas situações (12).

Escalas que permitem avaliar a fraqueza dos membros, baseadas em auto descrições por parte dos doentes, como a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e a Stroke Impact Scale, são bastante eficazes em avaliar os défices severos, mas estas escalas apresentam uma menor sensibilidade para o compromisso motor leve a moderado (13). Por outro lado, a Fugl Meyer Scale (FMS) é uma escala que se baseia na observação da recuperação motora sequencial, permitindo uma medição quantitativa da recuperação motora após o AVC, pela correlação que se pode extrapolar entre os scores obtidos e a extensão da lesão do trato corticospinal. No entanto, é preciso ter em consideração que esta escala foi construída sobre a afirmação que a recuperação motora pós AVC ocorre de forma proximal para distal e a partir de movimentos isolados e sinérgicos, premissas recentemente refutadas. Parece ainda que esta escala tem um efeito de teto para a destreza

motora fina nos doentes mais capacitados (14) (anexo 2). Atualmente, a escala Grip Strength tem-se mostrado bastante útil como uma medida objetiva de défices motores, traduzindo a força muscular do membro que se pretende avaliar (12,15).

Tendo em conta o tratamento das sequelas dos AVCs, particularmente as que afetam o sistema motor, altamente incapacitantes para as atividades da vida diária, a reabilitação é a principal estratégia de recuperação funcional e, de forma última, para que se atinga a independência destes doentes (16). Idealmente os serviços de reabilitação devem ser prestados por uma equipa multidisciplinar, constituída por profissionais de saúde com domínios em neurologia, enfermagem de reabilitação, terapia ocupacional, fisioterapia e terapia da fala (17).

Os AVC distinguem-se classicamente pelo seu quadro típico, que apesar de altamente variável, segue um padrão reconhecível e explicável pelas alterações que ocorrem. No entanto, para que novas estratégias possam ser utilizadas na recuperação destes doentes, que apresentam na maioria das vezes graves sequelas altamente incapacitantes, centrados aqui nas motoras, é necessário perceber o que acontece microscópica e funcionalmente a nível cerebral.

Em condições normais, as conexões transcalosais determinam uma relação de mútua inibição inter-hemisférica, fulcral para o normal controlo motor, com especial destaque na performance de competências motoras/ de movimentos (18).

O Modelo da Inibição Interhemisférica descreve as mudanças na plasticidade da rede neuronal cortical induzidas por um AVC, que se caracterizam, de uma forma muito simples, pela disrupção do balanço fisiológico entre os hemisférios. Quando há uma isquemia cerebral unilateral, há uma diminuição da excitabilidade corticospinal no hemisfério lesado, causando uma assimetria na inibição transcalosal inter-hemisférica fisiológica. Esta mesma diminuição de excitabilidade cortical ipsilateral à lesão não só contribui diretamente para uma diminuição da atividade do trato corticospinal correspondente, limitando a ativação da musculatura contralateral, como também causa um desequilíbrio entre os dois hemisférios, visto que há um compromisso da inibição do lado contralesional pelo lado lesado. Neste sentido, havendo uma menor inibição exercida no lado contralesional e reforçando o desequilíbrio de forças transcalosais, assume-se que a área M1 contralateral exerça uma maior inibição na área M1 ipsilesional, precocemente após o AVC, contribuindo então para a menor excitabilidade ipsilesional, cuja existência já tinha sido constatada. Isto traduz-se numa exacerbação da inibição que o córtex motor contralesional exerce sobre o córtex motor ipsilesional durante a execução de um movimento isolado voluntário do

membro contralateral ao lado da lesão, contribuindo para a incapacidade motora que se verifica e para a dificuldade de recuperação. Na fase crónica, o resultado do desequilíbrio da inibição inter-hemisférica pode impedir a reorganização cortical no hemisfério ipsilateral, o que se traduz num preditor de uma pobre recuperação à lesão imposta (19).

Tendo em conta esta teoria, assume-se que uma diminuição da excitabilidade do lado contralesional e/ou um aumento da mesma no hemisfério ipsilateral possa restaurar, mesmo que parcialmente, a inibição inter-hemisférica mútua fisiológica, contribuindo para uma melhoria da função motora nos membros contralaterais à lesão (18).

1.2. Estimulação Transcraniana Magnética repetitiva

Na extensa panóplia de abordagens e novas técnicas que visam a recuperação motora dos doentes pós AVC destaca-se uma promissora estratégia de neuro-modelação não invasiva, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

A EMT é uma técnica de neuro-estimulação e de neuro-modelação, cujos efeitos se baseiam na ativação elétrica cerebral por indução de campos eletromagnéticos. Estes campos, apresentando magnitude suficiente, podem levar à despolarização dos neurónios, permitindo que a aplicação de pulsos repetitivos da EMT possa modelar a excitabilidade cortical, no sentido de a diminuir ou aumentar, consoante os parâmetros de estimulação, efeito que se pode prolongar para além do momento da estimulação. Esta estratégia apresenta um grande potencial, pelo seus efeitos a curto e longo prazo e é já reconhecida pela literatura a sua utilidade terapêutica em múltiplos distúrbios psiquiátricos, como a depressão, mania aguda, bipolaridade, ataques de pânico, alucinações, compulsões/obsessões, esquizofrenia, catatonia, perturbação de stress pós traumático ou *craving* associado ao consumo de drogas; em doenças neurológicas, como a doença de Parkinson, distonias, tiques, perturbações da fluência, espasticidade ou epilepsia; na reabilitação da afasia ou função motora após AVC; em síndromes dolorosas, como dor neuropática, dor visceral ou enxaquecas (20).

São vários os padrões de aplicação da EMT: estímulo único, estímulos emparelhados separados por um intervalo, ou em conjuntos de pulsos que se repetem regularmente. Quando se aplica um regime de múltiplos conjuntos de pulsos, é possível a distinção entre a estimulação repetitiva na sua forma clássica/convencional ou na forma padronizada. Nos protocolos convencionais de EMT, a expressão “EMT repetitiva” (EMTR) refere-se à aplicação regular repetida de pulsos. O termo “High Frequency” EMTR, ou seja, alta frequência (AF), é usado para frequências de estimulação superiores a 1 Hertz (Hz),

habitualmente superior a 5 Hz, enquanto que o termo “Low Frequency” EMTR, isto é baixas frequências (BF), refere-se a regimes de estimulação com uma frequência máxima de 1Hz; esta classificação baseia-se nos diferentes efeitos fisiológicos que a EMT provoca quando aplicada em frequências diferentes. No processo de EMT padronizada que se refere à aplicação repetitiva de pulsos de curta duração com elevada frequência intervalados com pausas curtas sem estimulação, a chamada estimulação Theta Burst (TBS), pode ser aplicada de forma contínua, TBS contínua (cTBS), ou aplicada de forma intermitente (iTBS) (20).

A aplicação da EMT tem um interesse cada vez maior na reabilitação motora sequelar dos AVCs, pela sua capacidade de modelar a excitabilidade dentro da rede motora cortical e, consequentemente, interferir de forma direta com a plasticidade neuronal (21).

A plasticidade neuronal associada com a recuperação induzida pelo tratamento auxilia no processo de neuro-modelação no sentido de retomar um grau de lateralização cerebral adequado, com posterior impacto positivo na recuperação motora. Surgem cada vez mais evidências que a EMT no campo da neuro-modelação é uma abordagem positiva: tal poderá ser conseguido estimulando a força sinática da área motora afetada com EMT clássica de alta frequência, tendo por base o mecanismo da “Long Term Potenciation”, pelo qual se reduz a excitabilidade cortical contralateral e secundariamente se aumenta a atividade ipsilateral, ou através da redução da inibição transcalosal feita pelo hemisfério contralesional, pela aplicação de EMT clássica de baixa frequência neste mesmo, sob o mecanismo agora de “ Long Term Depression” (22). De uma forma geral, aceita-se que a EMT clássica de alta frequência e a TBS intermitente produzem um aumento na excitabilidade cortical, enquanto que a EMT clássica de baixa frequência e a TBS contínua diminuem a excitabilidade cortical (23,24).

Tendo em conta a literatura, a estratégia de estimulação transcraniana magnética atualmente mais utilizada na recuperação de AVC consiste na aplicação de EMT clássica com uma frequência igual ou superior a 5 Hz no córtex motor primário ipsilateral, tendo em visto uma melhoria na sua reperfusão e reorganização. Tem sido demonstrado o potencial desta estratégia na reabilitação funcional após isquemia cerebral e a reorganização cerebral que permite é evidenciada pela Ressonância Magnética Funcional (25). Como já vimos, uma outra modalidade consiste na aplicação de EMT clássica de baixa frequência no córtex motor primário contralesional, no sentido de diminuir a inibição que este exerce sobre o lado ipsilateral, consequente da reorganização da inibição inter-hemisférica após AVC. Estes dois regimes baseiam-se na teoria que afirma que a estimulação excitatória melhora

o hemisfério lesado e inicia mudanças na plasticidade sinática, facilitando a fisioterapia que frequentemente é realizada nestes programas, visto que estimula as sinapses relacionadas com a aprendizagem, necessárias para a reaquisição dos movimentos e destreza motores. Por outro lado, a estimulação inibitória no hemisfério não lesado pode reduzir a sua excitabilidade e, conseqüentemente, reduzir a inibição transcalosal do hemisfério lesado, com conseqüências idênticas na aprendizagem (26).

Como anteriormente abordado, a versão padronizada da EMT é também promissora na reabilitação dos deficits motores após AVC. Concetualmente, a TBS intermitente baseia-se na aplicação de pulsos de curta duração que facilitam a excitabilidade, enquanto que a TBS contínua consiste em impulsos contínuos, numa aplicação mais demorada, que suprime a excitabilidade. Comparando com os protocolos clássicos de EMTR, a TBS assegura efeitos consistentes e duradouros nos potenciais motores evocados (MEPs) após uma estimulação de mais curta duração (27).

Em termos anatómicos, a estimulação é habitualmente realizada sobre o córtex motor primário (M1) da área lesada (ipsilateral) ou não lesada (contralesional). Uma outra região, alvo de estudo, é o córtex pré motor (PM), nomeadamente, o córtex pré motor contralesional. O córtex pré motor recebe um extenso input a partir do córtex frontoparietal, que se localiza entre o córtex motor e o córtex pré-frontal dorso lateral, com um papel fulcral na reorganização neural subsequente a uma lesão cerebral. A literatura propôs que para pequenas lesões do córtex motor, sem atingimento global do mesmo, existiria um recrutamento do córtex pré motor ipsilesional no sentido de colmatar as funções comprometidas pelas lesões existentes. Em casos de lesão extensa cortical motora com envolvimento secundário do córtex motor ipsilateral, o córtex pré motor contralateral poderia adotar funções do M1 lesado. (28). No entanto, a discórdia instala-se no pressuposto que o córtex pré motor contralateral não tem relevância na melhoria da função motora em doentes severamente afetados (29,30). Em 2014, Wang e seus pares concluíram que em doentes com AVC crónico, o córtex pré motor contralateral pode apresentar um papel semelhante ao córtex motor primário contralateral no que diz respeito ao desequilíbrio interhemisférico, que poderá ser diminuído pela aplicação de EMTR inibitório contralesional no sentido de melhorar a recuperação motora (22).

A EMT apresenta um vasto potencial terapêutico em inúmeros domínios da medicina e também um vasto potencial na reabilitação motora dos doentes pós AVC. No entanto, é necessário ponderar a sua utilização, uma vez que, como todas as opções terapêuticas, não é inócua de efeitos adversos que, apesar de pouco frequentes, podem fazer com que seja

necessário que um doente cesse o seu uso, sendo de destacar as convulsões, hipomania aguda transitória, síncope e cefaleias. Ainda de referir que existem contra-indicações aceites para esta técnica nomeadamente: portadores de pacemakers, objetos metálicos no crânio, antecedentes de epilepsia e medicações que baixem o limiar de atividade epilética, que não possam ser cessadas ou substituídas (20).

A EMT, pela sua capacidade de estimular ou inibir a área em que está a ser aplicada, poderá ter um papel na recuperação do sistema motor em particular de doentes após isquemia cerebral, integrando o programa de tratamento a oferecer (31). A investigação atual centra-se mais no papel que a EMT tem nos AVCs numa fase crónica, com mais de seis meses de evolução, sendo mais reduzido o número de artigos publicados a estudar o efeito da EMT nos AVCs agudos ou subagudos. É de notar que apesar de toda a literatura existente mantem-se ainda incerto qual o tipo de estimulação e qual o local a aplicar que permitirão os melhores resultados a nível motor, ou seja, qual o regime mais adequado para o propósito em questão: se aumentar a excitabilidade do hemisfério lesionado com EMTR de alta frequência ou iTBS ou se inibir o lado contralesional com EMTR de baixa frequência ou cTBS (32). Um dos grandes desafios em usar a EMT como tratamento para estes doentes consiste na grande variabilidade de respostas inter individuais (33). É importante referir ainda que são escassos os estudos que reportam se os doentes estavam, concomitante à EMT, sujeitos a outro tipo de tratamentos, incluindo terapias de recuperação motora e/ou medicações. Alguns artigos referem que os doentes foram sujeitos a programas de fisioterapia convencional, excluindo frequentemente qual a dose, isto é, o número de sessões, o tempo de duração das mesmas e a relação temporal com a EMT.

Como já mencionado, a maioria dos estudos tem sido realizados numa fase crónica do AVC, com aplicação da EMT tendo por base a teoria da inibição inter-hemisférica, desenvolvida especificamente neste tipo de doentes. A janela de oportunidade para iniciar a reabilitação situa-se nos primeiros trinta dias após o acidente vascular cerebral (34), sendo que a maior dos doentes atinge o seu pico de recuperação ao fim de três meses. Esta dessincronização entre o timing da reabilitação e o timing dos ensaios limitam a extrapolação da EMT para a prática clínica (32).

A ausência de literatura no que diz respeito à aplicação de EMT nos AVCs numa evolução subaguda questiona se os protocolos existentes podem ser translacionados para a prática clínica neste tipo de doentes, uma vez que a base teórica que justifica a aplicação de EMT em doentes com AVCs de evolução crónica assenta na cronicidade bem estabelecida da excitabilidade e interações entres os hemisférios lesado e não lesado.

Neste sentido, e pela falta de consenso que prevalece sobre esta potencial estratégia terapêutica, este estudo consiste numa revisão sistemática da literatura no sentido de perceber de que forma é que a EMTR pode efetivamente contribuir para a melhoria dos défices motores secundários ao AVC e qual o regime ótimo de aplicação desta arma terapêutica.

Os objetivos major deste estudo consistem em determinar o número mais adequado de sessões de EMTR/TBS necessário para que se verifique uma melhoria na função motora, no que diz respeito aos membros superior e/ou inferiores e determinar ainda o número ótimo de impulsos por sessão e, ainda neste sentido, pretende-se abordar se há relação entre o tipo de estimulação usada e o hemisfério cerebral em que é aplicada. Secundariamente pretende-se perceber se a estimulação pode ser influenciada positiva ou negativamente por coadjuvantes, nomeadamente fisioterapia e/ ou medicações, se há relação entre a estimulação e a região anatómica afetada pelo AVC nos ensaios que referem tal, a importância entre o tempo decorrido entre o acidente cerebral em si e o momento em que se aplicou a EMT e o papel da severidade dos défices motores no efeito da estimulação.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

2. Metodologia de investigação

O protocolo completo da revisão sistemática foi submetido na base de dados internacional de registo de revisões sistemáticas PROSPERO. Devido ao elevado número de submissões, estima-se um hiato temporal para confirmação da mesma de cerca de três meses e tendo em conta os limites temporais para entrega da dissertação, não é possível disponibilizar de imediato a hiperligação que remete à submissão.

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia PRISMA-P 2015 (35).

Os participantes incluídos na revisão são adultos (idade igual ou superior a 18 anos), diagnosticados com Acidente Vascular Cerebral. A aplicação de EMT clássica ou TBS foi a intervenção estudada, comparando-se com placebo (sham) de estudos randomizados controlados.

O registo de melhoria ou não melhoria da função motora com o regime aplicado foi o principal outcome desta revisão. Numa primeira instância foi necessário perceber se o regime aplicado em cada estudo considerado teve ou não impacto no sistema motor para que seguidamente se pudesse determinar o tipo de estimulação, o número de sessões e o número de pulsos por sessão que apresentaram melhores resultados e se pudesse, tendo em conta o objetivo desta revisão, determinar qual a prescrição de EMT que permite obter os melhores resultados no que diz respeito à melhoria das sequelas motoras após AVC. Os outcomes secundários levados em consideração foram: tipo de estimulação e lateralização das lesões; coadjuvantes terapêuticos; tipo de AVC; distribuição anatómica afetada pela isquemia cerebral; tempo decorrido desde o AVC até ao momento da intervenção; severidade das lesões motoras após o AVC.

Apenas foram incluídos ensaios aleatorizados controlados, duplamente cegos, comparando a utilização da EMTR ou TBS com placebo (ou sham). De realçar que foram incluídos unicamente os ensaios que aplicaram escalas contínuas para a função motora e/ou avaliação de fisioterapia, eliminando o viés de uma autoavaliação.

Realça-se ainda que não foram excluídos estudos nos quais os doentes realizassem alguma medicação no sentido de minimizar os impactos inerentes do AVC, desde que esses mesmos fármacos não fossem alvo primário de estudo, nem interferissem no mesmo, tratando-se apenas de uma terapêutica sintomática.

2.1 Critérios de inclusão

- Participantes diagnosticados com Acidente Vascular Cerebral e sequelas motoras em pelo menos um dos membros;
- Participantes adultos (idade igual ou superior a 18 anos);
- Ensaios com o mínimo de 10 participantes;
- Foco na recuperação da função motora (membros superiores e/ou membros inferiores) (objetivo primário dos estudos);
- Estudos randomizados controlados com placebo/sham;
- Ensaios duplamente cegos;
- EMTR/ TBS: mínimo de 600 pulsos por sessão;
- Mínimo de 2 sessões EMTR/TBS;
- Ensaios nos quais os doentes fazem apenas um tipo de estimulação;
- Os resultados tinham de incluir pelo menos uma avaliação da função motora através de escalas contínuas e/ ou avaliação de fisioterapia (excluir autoavaliação).

2.2 Critérios de exclusão

- Ensaios com foco na espasticidade;
- Ensaios nos quais os doentes fazem mais do que um tipo de estimulação;
- Ensaios não aleatorizados;
- Ensaios sem placebo/sham;
- Estudos observacionais.

2.3 Pesquisa

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE a fim de reunir estudos sobre Acidentes Vasculares Cerebrais e Estimulação Transcraniana Magnética. Realizou-se uma pesquisa tendo por base os seguintes termos: “Transcranial Magnetic Stimulation”; “repetitive Transcranial Magnetic Stimulation”; “theta burst stimulation; cerebrovascular disease”; “brain ischemia”; “intracranial hemorrhages”; “stroke”; “brain infarction”; “placebo”; “sham”; “randomized controlled trial”; “controlled clinical trial”, incluindo os respetivos termos Mesh e Emtree.

A estratégia detalhada de pesquisa para a PubMed/MEDLINE e Embase é descrita no Apêndice 1. No sentido de não perder informação, os artigos relevantes foram também alvo de pesquisa manual baseada na bibliografia que foi sendo referida e foi realizada também uma pesquisa em bases de dados de literatura cinzenta, nomeadamente Google Scholar e depósitos de teses online.

2.4. Seleção de estudos

Da pesquisa inicial pela Embase e PubMed/Medline obteve-se um total de 461 artigos, com a contribuição de 267 e 194 artigos, respetivamente.

Procedeu-se à confirmação da duplicação, através do programa Mendeley, e após a sua exclusão obtivemos um total de 343 artigos.

Seguidamente, todos os títulos e resumos da seleção de artigos foram avaliados de forma sistemática e independente por dois revisores (A.C. e M.V.P.) Excluíram-se resumos publicados, meta análises e revisões sistemáticas da literatura.

Da seleção prévia resultou um conjunto de 62 artigos, no qual constavam os considerados relevantes, os que não tinham resumo disponível ou a leitura do resumo era inconclusiva e que foram posteriormente lidos na íntegra. Nas situações de desacordo quanto à elegibilidade de um estudo houve intervenção de um terceiro revisor (N.P.).

É de referir que 10 dos 62 artigos selecionados para leitura integral dos mesmos eram resumos de apresentações em congressos e/ou posters e como tal foram excluídos.

Salienta-se ainda que perante artigos que descrevem informação sobre a postura cega dos profissionais de saúde para com os participantes face ao grupo em que estavam inseridos, mas sem referência ao facto de os participantes serem cegos em relação ao respetivo grupo atribuído, foi assumido que os mesmos cumprem o critério de inclusão de duplamente cegos, tendo por base o pressuposto que estes mesmos artigos descrevem ensaios com placebo que, pela sua natureza, à partida, assume que todos os intervenientes no estudo são cegos aos grupos a que os participantes são atribuídos.

O diagrama PRISMA representado na figura 1 resume as etapas de seleção de artigos e as características dos estudos excluídos.

2.5. Extração de dados

Foi utilizado um formulário de extração de dados para cada um dos estudos incluídos na revisão contendo: autores, ano, tipo do estudo, caracterização da amostra (número de participantes, número de homens e de mulheres, idade média dos participantes), dominância da mão, caracterização do AVC (caraterísticas clínicas, localização da isquemia cerebral, tempo decorrido entre AVC e início da intervenção, sequelas motoras e terapêutica

concomitante), características dos grupos de intervenção/sham (número de participantes, número de homens e mulheres; características da estimulação aplicada: tipo, local de aplicação, frequência utilizada, número de pulsos por sessão, duração da sessão, potencial motor de repouso/ potencial motor ativo, duração da sessão), características da sessão de fisioterapia (quando eram realizadas as sessões, número de sessões e duração de cada sessão e tipo de exercícios realizados), parâmetros/ escalas de avaliação motora, momentos de avaliação da função motora (*follow-up*) e resultados.

2.6. Avaliação do risco de viés

O risco de viés de cada um dos estudos foi avaliado através da “*Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias*”.

2.7. Estratégia para a síntese de dados

A estratégia para a síntese de dados foi apresentada no site PROSPERO e foi feita usando os dados selecionados, a partir dos diferentes tipos de estimulação magnética. A descrição dos dados foi feita de forma narrativa e sintetizada em tabelas.

3. Resultados

3.1. Seleção dos estudos

A pesquisa de artigos nas bases de dados obteve 461 resultados. Deste total, 118 foram eliminados com recurso à função de remoção de duplicados do programa Mendeley Desktop. Dos 343 sobranes, 62 foram considerados potencialmente elegíveis após leitura dos títulos e resumos. Após avaliação do texto integral desses estudos, 22 foram incluídos na revisão sistemática. As razões que conduziram à exclusão dos restantes estão resumidas em baixo, na figura 1.

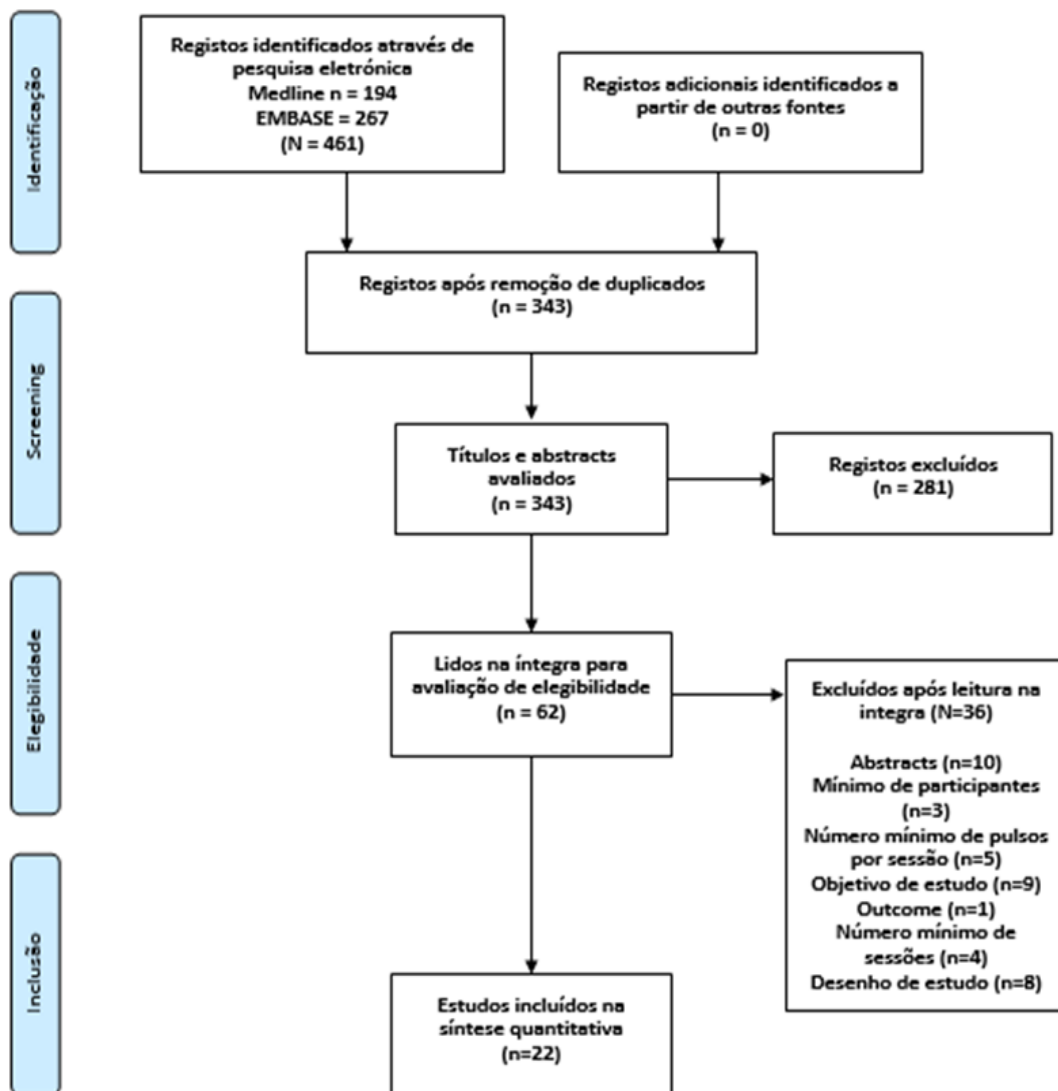


Figura 1 – Diagrama Prima do processo de seleção dos estudos.

3.2. Características dos estudos

Dos 22 estudos incluídos na análise, cujas principais características estão reunidas no apêndice 2, 7 artigos estudaram a aplicação de estimulação de alta frequência no hemisfério ipsilesional (36, 38, 47-51) e 4 avaliaram os efeitos da aplicação de TBS intermitente, no lado lesionado, tendo em conta as suas propriedades excitatórias (27, 52-54). Numa outra perspectiva do conceito da teoria da inibição inter-hemisférica, 16 estudos avaliaram a aplicação de EMTR de baixa frequência no hemisfério contralesional (18, 21, 22, 37-39, 41-47, 50, 51, 54), sendo que apenas um ensaio averiguou as propriedades inibitórias da TBS contínua no lado não lesado (52).

Os vinte e dois estudos incluíram, tendo em conta as respetivas amostras iniciais, 910 doentes. De referir que Rose et al. 2014 (18), com uma amostra inicial de 22 participantes randomizados, apenas dá informações sobre os 19 participantes que efetivamente completaram toda a intervenção; o mesmo se sucede no ensaio de Chen et al. 2019 (27) com uma amostra inicial de 23 participantes randomizados, apesar de, no decorrer do estudo, só considerar os 22 doentes que foram submetidos à intervenção, perfazendo no total, tendo em conta as considerações supracitadas, um total de 906 participantes, 591 do sexo masculino e 315 do sexo feminino, o que se traduz num rácio homem: mulher de aproximadamente 1,8:1. Num total de 906 participantes, 541 foram submetidos a EMTR e 365 participantes foram submetidos a sham. Da amostra inicial foram perdidos para *follow up* 75 doentes. A idade dos participantes variou entre 30 e 86 anos, com a média em cada estudo a situar-se geralmente entre a 5^a e a 7^a décadas de vida.

As amostras de alguns dos ensaios sofreram alterações em termos do seu número devido aos *dropouts* que se verificaram, num total de 75, a maioria dos quais ocorreram durante o *follow up* dos doentes após a intervenção, por motivos pessoais ou sem razão conhecida. Desconhece-se na sua maioria a razão da desistência dos participantes em questão (Du et al. 2016; Seniów et al.2012; Talleli et al. 2012; Harvey et al.2018), sendo, em alguns casos, alegado motivos pessoais (Lin et al. 2015; Guan et al.2017) e indisponibilidade de continuar no estudo (Ludemann-Podubecka et al. 2015; Chen et al. 2019).

Khedr et al.2010 (36) apresentou 10 desistências, sendo que 4 correspondem a doentes com AVC recorrente aquando do período de intervenção, outros 4 alegando motivos familiares e 2 por morte não relacionada com a aplicação da estimulação. O ensaio de Conforto et al. 2012 (37) apresentou um *dropout* no dia seguinte à segunda sessão por um doente que teve um AVC recorrente. Rose et al. 2014 (18) apresentou 3 *dropouts*, um antes do início da intervenção, outro aquando da intervenção e o último após a intervenção, mas antes da

realização do *follow up* do primeiro mês, todos sem justificação. Du et al. 2018 (38) apresentou 7 desistências durante o seu ensaio por diferentes motivos: exacerbação de sintomas, implantação de stent, não cumprimento do programa de intervenção e a não realização dos momentos de follow up.

É de realçar o perfil de segurança desta técnica uma vez que não foram registados efeitos adversos maiores, como convulsões ou síncope ou agravamento do quadro clínico. Nos ensaios de Conforto et al.2012, Hsu et al.2013, Lin et al. 2015, Du et al.2016 Du et al. 2018, são referidas cefaleias ligeiras aquando do início da intervenção, que cessaram espontaneamente, e ligeiras parestesias na região do couro cabeludo, no local de aplicação da estimulação, foram reportadas por alguns dos participantes. Não se consegue estabelecer, tendo em conta os estudos considerados, uma relação entre o tipo de estimulação usada e os efeitos adversos relatados.

De destacar o número reduzido de participantes das amostras de quase todos os estudos, com exceção do ensaio de Harvey et al. 2018 (39), com uma amostra total final de 199 participantes, incluindo doentes de doze centros de reabilitação dos Estados Unidos. Realçamos ainda que nas amostras de todos os estudos selecionados para esta revisão o número de participantes do sexo masculino é amplamente maior que o número de participantes do sexo feminino, sendo algo já esperado, pensando na epidemiologia da doença cerebral vascular e na sua especial predisposição no sexo masculino (40).

Estudos com EMT clássica inibitória contralateral

Fregni et al.2006, com uma amostra inicial de 15 participantes, 11 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, estudou o efeito, quer em termos de duração, quer de segurança, de um regime de EMT clássica de baixa frequência constituído por 5 sessões, aplicado no hemisfério contralesional em doentes com AVC crónico. O grupo de participantes submetido a EMT apresentou uma melhoria significativa na performance da função motora da mão lesada, o que não se observou na mão não lesada deste mesmo grupo e tanto na mão lesada, como na não lesada do grupo sham. A excitabilidade corticospinal diminuiu no hemisfério estimulado, o não lesado, e, conseqüentemente, aumentou no hemisfério lesado, verificando-se assim uma correlação significativa entre a melhoria da função motora e as alterações verificadas na excitabilidade corticospinal no hemisfério afetado (41).

Conforto et al.2012 estudou, em 18 homens e 12 mulheres, amostra inicial de 30 participantes, a aplicação de um regime de EMT clássico inibitório e fê-lo num grupo de doentes numa fase precoce do AVC, com compromisso motor severo, concluindo também sobre a segurança e efetividade do mesmo, com melhoria da função motora dos doentes nas

atividades da vida diária, efeitos que se mantiveram pelo menos um mês após intervenção, mas que nunca se registaram no grupo sham (37).

Os resultados apresentados por Seniów et al.2012 sugerem que a supressão do córtex motor contralesional, com a aplicação de EMT clássica inibitória, combinado com a fisioterapia, numa fase inicial de reabilitação em doentes com paresia de uma mão, não aumenta o efeito da neuroreabilitação precoce, quando aplicado um regime de EMT clássico inibitório, estudo desenvolvido com uma amostra de 40 participantes, constituída por 26 homens e 14 mulheres (42).

O ensaio de Rose et al.2014, que estudou a aplicação de um regime de EMT clássica inibitória, não apresentou melhorias na função motora nos 19 participantes que integraram este estudo, 13 do sexo masculino e 6 do sexo feminino (18).

A aplicação de estimulação clássica inibitória, quer no córtex motor, quer no córtex pré motor, do hemisfério não lesado foi estudada por Wang et al.2014, a partir de uma amostra inicial de 44 participantes, 34 homens e 10 mulheres. Verificou-se melhoria da função motora em todos os doentes submetido a EMT comparativamente aos doentes do grupo sham, no entanto a neuro-modelação no córtex motor permitiu uma maior eficácia a nível do desempenho motor do que a neuro-modelação no córtex premotor (22).

Lin et al.2015 estudou os efeitos da aplicação de EMT clássica inibitória, na área motora da perna no hemisfério contralesional, na mobilidade dos doentes com grave compromisso motor dos membros inferiores numa fase subaguda do AVC, partindo de uma amostra inicial de 32 participantes, constituída por 21 homens e 11 mulheres. Na avaliação pós intervenção, os participantes submetidos a EMT apresentaram melhorias significativas nos scores das escalas PASS (Postural Assessment Scale for Stroke Patients), POMA (Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment) e BI (Barthel Index) comparativamente com os do grupo sham. Além disso, um número significativamente maior de doentes submetidos a EMTR-BF recuperou a mobilidade, conseguindo em 2 minutos completar um TUG (Timed Up and Go test) quando comparado com os grupos do grupo sham (43).

Ludemann-Podubecka et al.2015 conclui que o sucesso da estimulação de EMT clássica inibitória em combinação com a fisioterapia do membro superior comprometido é significativamente maior quando o hemisfério lesado é o dominante em detrimento do não dominante. O sucesso supracitado foi extrapolado dos resultados da amostra inicial utilizada neste estudo de 40 doentes, 25 do sexo masculino e 15 do sexo feminino (21).

O ensaio de Matsuura et al.2015 mostrou que a aplicação de estimulação EMT clássica inibitória no hemisfério contralateral à lesão em doentes em fase aguda do AVC, partindo de uma amostra inicial de 20 doentes, dos quais 9 eram homens e 11 eram mulheres, melhora a função do sistema motor do membro superior afetado, refletindo-se numa melhoria dos scores FMA e PPT (Pardue Pegboard test), associado ao aumento da amplitude de MRCP (Movement Related Cortical Potencial) (44).

Huang et al.2017 iniciou um ensaio que também estudou a aplicação de EMT clássica inibitória na área motora do membro inferior no hemisfério contralateral, em doentes com défices motores severos numa fase subaguda do AVC. Tendo em conta os resultados, que partiram de uma amostra inicial de 38 doentes (23 homens e 15 mulheres), apesar de alguns doentes apresentarem alguma melhoria da função motora, a diferença entre os grupos no que diz respeito ao número de participantes que apresentou melhorias na mobilidade consideradas “boas” ou “excelentes” não foi estatisticamente significativa, concluindo que este regime de estimulação não tem os resultados favoráveis expectáveis (45).

Meng et al.2017, numa amostra de 20 doentes, dos quais 17 eram homens e 3 eram mulheres, estudou o regime inibitório clássico de EMT em doentes numa fase subaguda do AVC. No fim da intervenção, o score de NIHSS aumentou significativamente, bem como os scores das escalas BI e FMA, no entanto estes últimos com alterações mais significativas a registarem-se no grupo submetido a EMT do que o grupo sham (46).

Harvey et al. 2018 mostrou com a aplicação de um regime de estimulação inibitória clássica que a melhoria no score FMA UL foi significativa em ambos os grupos, no experimental e no sham, com um total inicial de 199 participantes (130 homens e 69 mulheres) não se verificando por outro lado diferenças significativas nos scores ARAT e WMFT entre os grupos (39).

Estudos com EMT clássica excitatória ipsilateral

Os resultados do ensaio de Khedr et al.2010, com uma amostra inicial de 24 participantes do sexo masculino e 24 do sexo feminino, comprovaram os benefícios da aplicação de estimulação excitatória clássica, quer a 3 Hz, quer a 10 Hz, com melhoria da função do sistema motor dos doentes da amostra em questão, efeito que se manteve também ao fim de um ano após o período de intervenção (36).

Sasaki et al.2013 conclui que, em doentes numa fase aguda do AVC, partindo de uma amostra inicial de 29 participantes, 20 do sexo masculino e 9 do sexo feminino, a aplicação de estimulação clássica de alta frequência no hemisfério ipsilesional permite uma melhoria

das funções motoras previamente comprometidas de forma significativa, comparativamente aos grupos EMT de baixa frequência e sham (47).

Sasaki et al.2016 também estudou o efeito da estimulação clássica de alta frequência aplicado no hemisfério ipsilesional em doentes numa fase aguda do AVC, partindo de uma amostra inicial de 21 doentes (13 homens e 8 mulheres), sendo o alvo de intervenção os membros inferiores, com melhoria do score BRS (Brunnstrom Recovery Stages) significativamente estatística, sem alteração no grupo sham; por outro lado, o score de ABMSII (Ability for Basic Movement Scale Revised) aumento significativamente em ambos os grupos, com uma melhoria consideravelmente maior no grupo submetido a EMT de alta frequência (48).

Guan et al.2017 estudou o efeito da EMT clássica de alta frequência, numa amostra inicial de 42 doentes, dos quais 30 eram homens e 12 eram mulheres, usando uma frequência de 5Hz para a estimulação do hemisfério lesado, levando a uma melhoria dos scores NIHSS, BI e FMA- UL, que se prolongou até um mês após o período de intervenção, mantendo-se a melhoria no score de FMA UL até um ano (49).

Estudos com EMT clássica, comparação entre o regime inibitório contralateral e o excitatório ipsilesional

Khedr et al.2009 comparou o efeito da estimulação de EMT clássica de 1Hz e de 3Hz num grupo de doentes em fase aguda do AVC, submetidos a terapêutica médica e reabilitação standardizadas e, apesar de ambos serem bem tolerados e ambos permitirem melhorias na função motora, os efeitos após três meses da intervenção mantêm-se superiores no grupo de doentes submetidos a estimulação clássica inibitória, com 1 Hz de frequência, uma vez que esta última parece permitir corrigir o desequilíbrio da excitabilidade cortical entre os dois hemisférios. Este estudo foi realizado partindo de uma amostra inicial de 36 participantes, 19 do sexo masculino e 17 do sexo feminino (50).

Partindo de uma amostra inicial de 69 participantes, dos quais 45 eram do sexo masculino e 24 eram do sexo feminino, Du et al.2016 mostrou que apesar de se registar uma melhoria clínica dos doentes, refletida nos scores das escalas NIHSS, BI e FMA-UL, até aos três meses após intervenção, quer com estimulação clássica inibitória, quer com estimulação clássica excitatória, não se verificaram diferenças significativas na escala de FMA-UL no grupo de doentes submetidos a uma frequência de 3Hz (51).

Du et al.2018 ao comparar os efeitos da EMT clássica de alta frequência e de baixa frequência em doentes com AVC agudos, com uma amostra inicial de 60 doentes, dos quais 48 eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino, apresentou melhorias em ambos os grupos comparativamente aos doentes do grupo sham, efeitos que se prolongaram até 3 meses após intervenção, reforçando os efeitos terapêuticos da EMT clássica, seja com alta frequência, seja com baixa frequência, na recuperação motora da fase aguda do AVC (38).

Estudos em TBS

Dos ensaios que estudaram a aplicação da TBS, apenas um, Talleli et al.2012, comparou os efeitos da TBS intermitente e contínua, sendo que os restantes, Hsu et al. 2013, Watanabe et al.2018 e Chen et al.2019, abordaram isoladamente a TBS intermitente e, neste sentido, a amostra dos participantes submetidos a um regime padronizado inibitório é muito reduzida.

Os resultados apresentados por Talleli et al.2012, a partir de uma amostra inicial de 49 participantes (29 homens e 20 mulheres), mostram que apesar da função motora ter melhorado ligeiramente em ambos os grupos submetidos a estimulação, um com TBS intermitente e outro com TBS contínua, a estimulação cortical não adiciona aos ganhos obtidos pelo clássico programa de reabilitação nesta fase tardia, visto que não mostra diferenças significativas na força de grasp e pinch e na performance nas escalas Nine Hole Peg Test e Jebson Taylor Test entre os grupos pós TBS, intermitente e contínua, e sham e em todos os momentos de follow up (52).

Hsu et al.2013 estudou o efeito da aplicação de sessões diárias de iTBS1200 durante 10 dias consecutivos em doentes com AVC em fase subaguda, registando uma melhoria da função motora no grupo de estimulação ativa comparativamente ao grupo sham, tendo por base uma amostra inicial de 12 doentes, constituída por 8 homens e 4 mulheres. Esta traduziu-se na melhoria dos scores das escalas NIHSS e FMA UL, que se mantiveram após 60 dias da intervenção, em todos os momentos de follow up. De destacar que o subscore ombro/cotovelo/antebraço/ pulso da FMA UL apresentou melhorias significativas, o que não se verificou no subscore da mão e funções coordenação/velocidade. Não se verificou ainda diferenças significativas entre os grupos nas escalas ARAT (Action Research Arm Test), a MT (Motor Threshold) e MEPs (Motor Evoked Potentials) no membro superior comprometido, sugerindo diferentes mecanismos são envolvidos de forma variável para a recuperação proximal (favorável) e distal (não favorável) do membro superior (53).

Partindo de uma amostra inicial de 21 doentes, 14 homens e 7 mulheres, Watanabe et al. 2018 comparou o efeito da aplicação de TBS intermitente, no hemisfério ipsilesional, com a aplicação de EMT inibitória clássica, no hemisfério contralesional, numa fase aguda do AVC. Em todos os grupos registou-se melhoria no score FMA ao fim de 12 semanas, sendo que a melhoria foi superior nos grupos de estimulação comparativamente ao grupo sham, mas sem diferença significativa. A conclusão mais importante deste estudo centra-se os diferentes efeitos que estes dois regimes de estimulação produzem: a TBS intermitente ipsilesional melhorou a mobilidade do membro afetado, enquanto que a EMT 1 Hz aplicada no hemisfério não lesado reduziu a espasticidade do membro afetado (54).

Chen et al. 2019 estudou a aplicação de TBS intermitente em doentes que tiveram o seu primeiro AVC há mais de seis meses em 22 doentes, dos quais 14 eram homens e 8 eram mulheres. Os resultados, com melhorias nos scores das escalas de FMA, BBT (Box and Block test) e ARAT no grupo de iTBS comparativamente com o grupo sham, mostram que a aplicação deste regime excitatório de estimulação promove a recuperação motora fina e que, acompanhado de um programa de fisioterapia, consegue reduzir a espasticidade dos doentes, com melhoria dos scores da escala MAS (Modified Asworth Scale). É de realçar a conclusão deste estudo, uma vez que a recuperação motora fina é bastante mais complexa, principalmente porque falamos de doentes com uma isquemia cerebral crónica (27).

Risco de Viés

O viés é um erro sistemático que pode resultar em sub ou sobrestimação do efeito de uma determinada intervenção. São vários os tipos de vieses a considerar nos ensaios clínicos, como de seleção, desempenho, deteção, atrito, relato e outros vieses não englobáveis nestas categorias. Não é possível saber se uma determinada falha metodológica vai ou não resultar em enviesamento e é necessário ter em consideração que a mesma falha pode causar subestimação dos resultados num estudo e sobrestimação noutra. Tendo em conta o supracitado, é mais apropriado reportar a avaliação do “Risco de viés” do que a existência ou não de vieses. O risco de viés classifica-se em alto, incerto ou baixo, consoante a descrição do *design*, metodologia e observações de cada estudo (55).

A avaliação do risco de viés dos estudos é apresentada em baixo, na figura 2 e no gráfico 1. Nos estudos, surgiram várias situações em que o risco de viés não era claro por não haver informação suficiente nos artigos para permitir discernir entre alto ou baixo risco. Os autores das publicações não foram contactados para tentar esclarecer estes casos, dada a limitação de tempo para entrega da dissertação e o contexto geral do trabalho.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Selective reporting (reporting bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Other bias
Chen 2019	?	?	+	+	+	+	+
Conforto 2012	+	+	+	+	+	+	+
Du 2016	?	+	+	+	-	+	+
Du 2018	+	+	+	+	-	+	+
Fregni 2006	?	?	?	+	+	+	+
Guan 2017	+	+	+	+	-	+	+
Harvey 2018	?	?	-	?	-	+	+
Hsu 2013	?	?	+	+	+	+	+
Huang 2017	?	?	+	+	+	+	+
Khedr 2009	?	?	?	+	+	+	+
Khedr 2010	?	?	?	?	+	+	+
Lin 2015	?	?	?	?	+	+	+
Ludemann Pudobecka 2015	+	+	+	+	-	+	+
Matsuura 2015	?	?	?	+	+	+	+
Meng 2017	?	?	?	?	+	+	+
Rose 2014	+	?	+	+	-	+	+
Sasaki 2013	?	?	?	?	+	+	+
Sasaki 2016	?	?	?	?	+	+	+
Seniow 2012	+	+	+	+	-	+	+
Talleli 2012	?	?	?	?	-	+	+
Wang 2014	?	+	+	+	+	+	+
Watanabe 2017	+	?	+	+	+	+	+

Figura 2 - Avaliação dos vários factores de risco para cada um dos estudos incluídos. (Amarelo – risco incerto; Verde – baixo risco; Vermelho – alto risco)

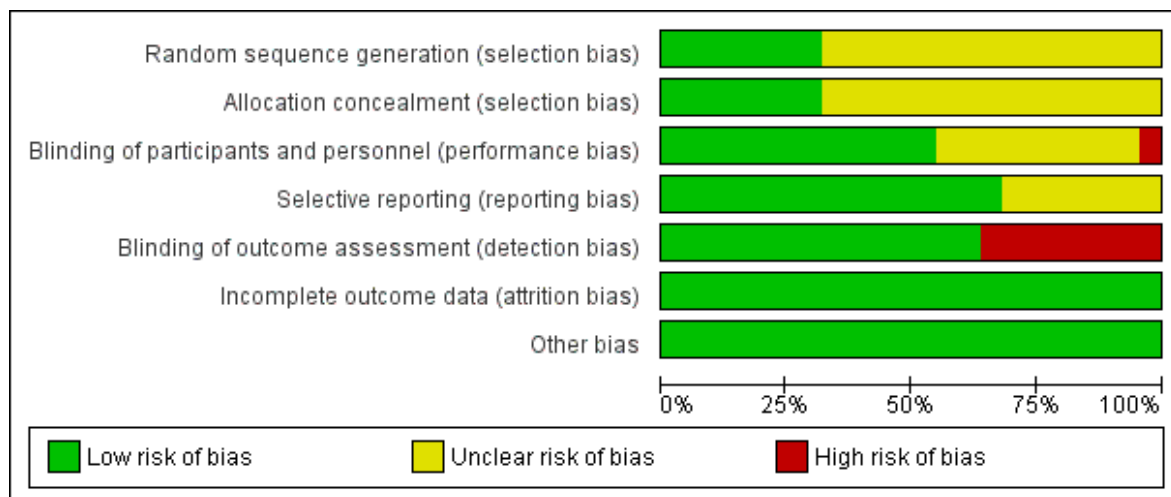


Gráfico 1 - Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de porcentagem do total de estudos incluídos.

Resultados Primários

1. Tipo de estimulação, número de sessões e número de pulsos/sessão

Os resultados a considerar dos estudos selecionados variam dicotomicamente entre “verificou-se melhoria da função motora” e “não se verificou melhoria da função motora”, reforçando o perfil de segurança que esta intervenção de neuro modelação *per si* apresenta, seja na sua forma clássica, bem como na sua variante de caráter intermitente, uma vez que nenhum dos regimes aplicados, quer excitatório, quer inibitório, se traduziu num agravamento motor dos doentes considerados.

Dos vinte e dois estudos, 541 doentes foram sujeitos a EMTR ou TBS. 375 participantes (69,3%) foram submetidos a um regime de estimulação de caráter inibitório contralateral, sendo que a 363 destes (96,8%) foi aplicado EMTR de baixa frequência, enquanto TBS contínua foi estudada em 12 participantes (3,2%). Por outro lado, 166 participantes (30,7%) foram sujeitos a um regime excitatório ipsilateral. 128 participantes (77,1%) destes últimos foram submetidos a EMTR de alta frequência, enquanto os restantes 38 doentes (22,9%) participaram em estudos randomizados controlados cujo o alvo era a avaliação da aplicação de TBS intermitente (apêndices 3 e 4).

Os participantes submetidos a regimes de EMTR clássica de alta frequência, num total de 128, apresentaram globalmente melhorias da função motora. Da análise destes ensaios, infere-se que o sucesso deste regime é independente do valor da frequência de estimulação usado, variando entre 3, 5 ou 10 Hz. Por outro lado, o número mínimo de pulsos por sessão e a carga total de estimulação parecem ser fatores preponderantes para o sucesso deste tipo de estimulação, que deverá ser, pelo menos, 750 pulsos por sessão e 3750 pulsos no total, respetivamente. É de ressaltar que o número médio de pulsos por sessão destes estudos é

de 1007 pulsos/sessão, apresentando uma média de 6464 pulsos como carga total de estimulação. Verifica-se ainda que o número de sessões deverá ser compreendido entre 5 e 10.

Quatro ensaios randomizados, num total de 38 doentes, estudaram o efeito excitatório da TBS intermitente no hemisfério ipsilesional. 65,8% dos participantes apresentaram melhorias na função motora, contrastando com 34,2% dos doentes que não demonstraram melhorias. A metodologia dos quatro estudos é coincidente no número de sessões do regime aplicado, sendo que a totalidade dos participantes foi sujeita a um regime de 10 sessões, com um número de pulsos por sessão que variou entre os 600 e 1200. Nenhum destes fatores permite justificar o insucesso de Talelli et al. 2012, visto que o regime aplicado consistiu em 10 sessões, cada uma com 600 pulsos, regime idêntico ao que foi aplicado no ensaio de Chen et al. 2019 e no de Watanabe et al. 2018, estes últimos com registo de melhoria no sistema motor dos doentes. Tendo em conta as semelhanças nos regimes aplicados e excluindo os mesmos como fator diferenciador dos resultados apresentados, há necessidade de refletir sobre outros fatores igualmente preponderantes para os efeitos pretendidos da estimulação utilizada, como o tempo entre a isquemia e o início da intervenção, o grau do compromisso motor dos participantes aquando do estudo, entre outros.

Tendo em conta a hipótese da inibição inter-hemisférica, Talelli et al. 2012 estudou a aplicação da TBS contínua no hemisfério contralesional. O ensaio que contou com uma amostra de 12 participantes não apresentou resultados positivos, não se registando melhoria da função motora com este tipo de estimulação.

Dezasseis ensaios, com um total de 363 doentes, avaliaram o efeito de EMTR clássica inibitória de baixa frequência, aplicada contralesionalmente. 316 participantes (87%) apresentaram melhorias na função motora, ao contrário dos 47 doentes (13%) que não apresentaram nenhum benefício com este regime de estimulação, não se registando melhorias na função motora. Da análise destes ensaios, pode-se inferir que o sucesso deste tipo de estimulação depende de um regime com as seguintes características: número mínimo de 5 sessões, com uma carga total de estimulação de pelo menos 6000 pulsos. No entanto, nenhum destes fatores é capaz de justificar a ausência de resultados nos estudos de Seniów et al 2012, Rose et al. 2014, e Huang et al. 2017.

Analisando os ensaios selecionados, a maioria dos doentes foi submetido a um dos seguintes tipos de estimulação: EMT clássica de alta frequência ou EMT clássica de baixa frequência. Apesar de todos os que foram sujeitos a estimulação de alta frequência apresentarem, de uma forma geral, melhorias da função motora, é necessário ter em consideração que a

amostra destes doentes é consideravelmente menor que a dos doentes que foram submetidos a estimulação de baixa frequência, que no universo de 363 doentes, apenas em 47 não se verificou melhorias da função motora. É plausível questionarmo-nos se a positividade dos resultados verificados com a EMT de alta frequência se se manteria caso a amostra dos doentes sujeitos a este tipo de estimulação aumentasse em número. E, por outro lado, permite-nos ponderar se a EMT de baixa frequência não tem a mesma eficácia que a alta estimulação, uma vez que as amostras não têm dimensões idênticas.

Resultados Secundários

1. Tipo de estimulação versus lateralização

Os ensaios que estudaram o efeito de um regime excitatório, seja com EMT clássica de alta frequência (Khedr, 2009; Khedr, 2010; Sasaki, 2013; Du, 2016; Sasaki 2016; Guan, 2017; Du, 2018), seja com TBS intermitente (Talleli, 2012; Hsu, 2013; Watanabe, 2018; Chen, 2019) protocolaram a aplicação da estimulação no hemisfério ipsilesional. Por outro lado, nos ensaios que avaliaram os efeitos inibitórios da EMT, seja no seu regime clássico de baixa frequência (Fregni, 2006; Khedr, 2009; Conforto, 2012; Seniów, 2012; Sasaki, 2013; Rose, 2014; Wang, 2014; Lin, 2015; Ludeman Podubecka, 2015; Matsuura, 2015; Du, 2016; Harvey, 2017; Huang, 2017; Meng, 2017; Du, 2018; Watanabe, 2018) seja com TBS contínua (Talleli, 2012), os doentes foram estimulados no hemisfério contralesional. Todos os ensaios selecionados têm por base o pressuposto da inibição inter-hemisférica (apêndices 2 e 3).

2. Caracterização dos AVCs: Tipo e Distribuição anatômica

No apêndice 4 encontra-se, resumidamente, a caracterização dos AVCs dos participantes dos ensaios selecionados para esta revisão.

Para a seleção e inclusão dos ensaios nesta revisão, o foco dos mesmos consistia na recuperação motora dos membros superiores e/ou inferiores, sendo um dos critérios de inclusão. A representação destas estruturas a nível cerebral faz-se em regiões do Homúnculo irrigadas pela artéria cerebral média (56), justificando que a grande maioria dos estudos (Khedr, 2009; Khedr, 2010; Hsu, 2013; Sasaki, 2013; Wang, 2014; Pudobecka, 2015; Du, 2016; Guan, 2017; Watanabe, 2017; Du,2018) tivesse incluído doentes cujo isquemia cerebral ocorresse no território responsável por esta artéria. Conforto et al. 2012 e Meng et al.2017 estudaram o efeito da aplicação da EMT de baixa frequência em doentes com representação imagiológica da área lesada correspondente ao território da artéria carótida interna, que se sobrepõe ao território da artéria cerebral média, visto que esta última é um dos seus ramos.

Apenas nos ensaios de Rose et al. 2014, Meng et al. 2017 e Du et al. 2018 um dos critérios de exclusão para a seleção da amostra de participantes foi a presença de hemorragias cerebral ou subaracnoídea. Todos os ensaios, sem exceção, discriminam o AVC isquêmico como um critério de seleção, sendo que nos estudos anteriormente supracitados, esta premissa era exclusiva, enquanto que nos restantes englobava também os hemorrágicos.

Com exceção dos ensaios de Fregni et al.2006, Khedr et al.2009, Khedr et al.2010, Conforto et al.2012, Sasaki et al.2013, Rose et al.2014, Sasaki et al.2016, Guan et al.2017, Harvey et al.2017 e Watanabe et al.2017, os restantes destacam que os participantes são incluídos na amostra pelo AVC que apresentam ser o primeiro episódio de isquemia cerebral de cada um deles, não abrindo exceções para episódios recorrentes.

3. Tempo pós AVC

Uma das variáveis a considerar nos estudos selecionados é o tempo decorrido entre o AVC e o momento em que os doentes são submetidos à intervenção, podendo ser numa fase aguda, subaguda ou crónica, sendo que nesta última o AVC ocorreu há mais de 6 meses (32). A definição temporal de “fase aguda” e “fase subaguda” não é consensual, nem mesmo entre os diferentes estudos considerados nesta revisão.

Os doentes que integram as amostras dos ensaios de Fregni et al.2006, Talleli et al.2013, Rose et al.2014 e Chen et al.2019 tiveram o seu primeiro episódio de AVC há mais de seis meses, representando 10,2% dos 541 submetidos a EMT que consensualmente são considerados doentes com isquemia cerebral crónica, com os restantes 89,8% destes a representarem a população de doentes com um AVC em período agudo ou subagudo submetido a EMT.

4. Aspetos coadjuvantes de recuperação

À exceção dos estudos de Conforto et al. 2012, Matssura et al. 2015, Fregni et al. 2016 e Du et al. 2018 que não fizeram nenhuma referência ao uso de reabilitação física, os restantes dezoito estudos considerados para esta revisão avaliaram o efeito de um dos possíveis regimes da EMT num programa que incluía fisioterapia de reabilitação, incluindo 86,1% dos participantes da amostra inicial. São vários os estudos cujo objetivo é avaliar se a fisioterapia de reabilitação pode ser beneficiada com a aplicação pregressa de estimulação transcraniana magnética, tornando o substrato cerebral mais suscetível a aprendizagem motora.

Os ensaios de Khedr et al. 2009, Khedr et al. 2010, Hsu et al.2013, Sasaki et al. 2013, Sasaki et al.2016, Guan et al. 2017, Watanabe at al. 2018, Chen et al. 2019 elencam a terapêutica médica estandardizada na abordagem de um AVC realizada pelos participantes dos respetivos estudos. Nos ensaios de Khedr, os doentes cumpriram a seguinte plano

terapêutico: heparina de baixo peso molecular, aspirina e piracetam 2000-4000mg/dia durante a 1^o semana, seguido apenas de aspirina e piracetam. Os participantes do ensaio de Hsu et al.2013, por sua vez, foram medicados com um fármaco antiplaquetário, antihipertensor, antidiabético e com uma estatina, caso indicado. Os doentes que participaram nos ensaios de Sasaki foram submetidos a uma terapêutica médica standardizada com um antihipertensor, um anticoagulante e um antiplaquetário. No ensaio de Guan et al. 2017 refere que os doentes cumpriram medicação antiplaquetária, enquanto que todos os participantes de Watanabe et al.2018 foram medicados com aspirina (200 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia). No ensaio de Chen et al. 2019 refere que dois doentes do grupo de estimulação, TBS intermitente, e três doentes do grupo sham estavam sob medicação para a espasticidade.

De referir que nos ensaios que não apresentaram resultados favoráveis para o regime de estimulação que cada um respetivamente avaliou, Talleli et al.2012, Seniów et al.2012, Rose et al.2014, Huang et al.2017 o programa a que os doentes foram submetidos inclui fisioterapia durante o período de intervenção, sem fazer qualquer referência a possível medicação que os doentes pudessem estar a cumprir.

5. Estado prévio do doente

No apêndice 6 encontra-se a caracterização do estado basal dos participantes dos ensaios considerados.

Todos os ensaios selecionados fizeram uma avaliação dos défices motores dos participantes antes do início da intervenção, ou seja, uma avaliação basal, com aplicação de uma ou mais escalas. Alguns estudos, além do supracitado, avaliaram os doentes noutros parâmetros previamente ao início da intervenção.

São inúmeras as escalas que avaliam a função motora, permitindo determinar e estratificar o compromisso do sistema motor dos doentes. É feita de forma transversal a todos os estudos uma classificação em défices leves, moderados ou severos. As escalas aplicadas nos estudos que integram esta revisão são as seguintes: Barthel Index (BI), Brunstrom Recovery Stages (BRS), Fugl Meyer Assessment Upper Limb/Lower Limb (FMA UL/LL), 9 hole Peg Test (9 HPT), Modified Ashworth Scale (MAS), Manual Muscle Test (MMT), Modified Rankin Scale (m RC), Upper limb/Lower limb score of Medical Research Council score (MRC UL/LL), Timed Up and Go Test (TUG) e Wolf Motor Function Test (WMFT).

Uma escala aplicada aos doentes numa fase inicial dos estudos foi a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), que permite quantificar o compromisso neurológico e é frequentemente utilizada no contexto pós isquemia cerebral. Permite perceber rapidamente a severidade e possível localização da isquemia cerebral e os scores resultantes, além do

valor prognóstico que apresentam, ajudam na identificação dos doentes que têm mais benefício com a administração de terapêuticas de reperfusão e os que apresentam mais risco de desenvolverem complicações relacionados com o próprio AVC ou com as terapias usadas (57).

Outros parâmetros foram averiguados na avaliação inicial dos participantes em alguns dos estudos considerados. O estado cognitivo basal dos doentes foi determinado pela aplicação do Mini Mental State Examination (MMS/MMSE) nos ensaios de Pudobekka et al. 2015, Sasaki et al. 2016. e Chen et al. 2019. O MMSE é um questionário que aborda as competências de orientação, retenção, atenção e cálculo, evocação, linguagem e habilidade construtiva, com um total máximo de 30 pontos, considerando-se como défice cognitivo um total igual ou inferior a 15 pontos se analfabeto, um total igual ou inferior a 22 pontos até onze anos de escolaridade e um total igual ou inferior a 27 pontos com escolaridade superior a 11 anos (58, 59). A participação neste tipo de estudos exige que quem participa seja capaz de cumprir determinadas tarefas o que, por sua vez, exige uma base cognitiva sustentada que o permita, sendo em alguns estudos os défices cognitivos um critério de exclusão.

Pudobekka et al. 2015 recorreu à escala Beck's Depression Inventory para averiguar o estado emocional dos participantes, para avaliar a existência e severidade de uma síndrome depressiva. Beck Depression Inventory-II é um questionário de autopreenchimento constituído por 21 itens, sendo que cada é avaliado de 0 a 3, tendo em conta a severidade do item em questão nas duas últimas semanas. O score total varia entre 0 e 63 pontos, sendo que as pontuações mais elevadas indicam sintomas depressivos mais severos (60). Ter em consideração que a alteração do estado mental pode influenciar quer positiva, quer negativamente, a participação dos doentes.

É consensual o potencial que esta estratégia apresenta e representa para os doentes que apresentam sequelas motoras após um Acidente Vascular Cerebral. No entanto, está também patente a incerteza de qual o melhor regime a aplicar a estes doentes, em prol da recuperação dos mesmos, pelas inúmeras variáveis que têm de ser consideradas. Quanto ao doente, é preciso ter em atenção à localização da isquemia cerebral, qual o tempo decorrido desta até à aplicação da intervenção de EMT e o estado prévio de compromisso motor. É, partindo da premissa pregressa, preciso ter em conta qual a escala para avaliar a função motora do doente mais adequada, visto que são várias as que permitem tal, com diferentes sensibilidades e especificidades, podendo comprometer os resultados obtidos.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

4. Discussão dos resultados

Na nossa revisão sistemática procuramos definir qual o regime mais adequado de EMT para os doentes com sequelas motoras resultantes de um Acidente Vascular Cerebral. Neste sentido, procedeu-se a uma extensa pesquisa em diversas bases de dados, na tentativa de obter a visão mais abrangente possível relativamente a esta estratégia de intervenção e ao mesmo tempo a perspetiva mais específica sendo o objetivo primário estudar o impacto desta no sistema motor, pelas repercussões conhecidas da isquemia cerebral. De realçar o rigor metodológico no qual se baseou esta revisão, tendo em vista o menor grau de enviesamento, tanto quanto possível. Após a definição e aplicação exhaustiva dos critérios de inclusão e exclusão, selecionamos vinte e dois estudos aleatorizados, duplamente cegos e controlados com placebo/sham, que incluímos na síntese narrativa de resultados.

Os resultados a salientar dos ensaios selecionados variaram entre “verificou-se melhoria da função motora” e “não se verificou melhoria da função motora”. Nenhum dos estudos apresentados obteve resultados que questionem a segurança desta intervenção, isto é, em nenhum se verificou uma deterioração da função motora comparativamente ao estado basal definido no início do estudo. Neste sentido, é seguro afirmar a segurança desta estratégia de neuro-estimulação não invasiva, quer seja aplicada na sua forma clássica, quer na sua forma padronizada, visto que os resultados considerados variaram entre haver uma efetiva melhoria da função motora, com reflexão nas escalas usadas para avaliação da mesma, ou manter o mesmo compromisso funcional motor, sem variação dos valores *baseline*.

Esta revisão conta com uma amostra inicial de 906 doentes, com 541 participantes a serem efetivamente submetidos a EMTR/TBS. A estimulação excitatória ipsilesional foi aplicada a 166 doentes, e os participantes submetidos a um regime de EMTR clássica de alta frequência apresentaram globalmente melhorias da função motora, enquanto que apenas 65,8% dos 38 participantes submetidos a TBS intermitente tiveram resultados positivos. Por outro lado, dos 375 participantes submetidos a um regime inibitório aplicado no hemisfério contralesional, 87% dos 363 submetidos a EMTR de baixa frequência apresentaram resultados positivos, contrariamente aos 12 doentes submetidos a TBS contínua, que na sua totalidade não apresentaram melhorias da função motora.

Das variáveis apresentadas como resultados secundários, é particularmente importante a dicotomia entre AVC isquémico agudo e o AVC isquémico crónico. A definição de “agudo” e “subagudo” é altamente controversa e, sabendo que a isquemia cerebral crónica se define como um episódio que decorreu num período igual ou superior a 6 meses (32), extrapolamos, para efeitos desta revisão, que um episódio de carácter agudo decorre num

período inferior a 6 meses. A maior parte da literatura existente sobre a EMT estuda o papel desta intervenção em doentes crónicos. Tal baseia-se na segurança que a consolidação das lesões garante quando aplicado um regime de estimulação transcraniana magnética, que diminui o limiar de atividade elétrica cerebral, o que se traduz por aumento da probabilidade de crises epiléticas. A par da segurança que se consegue com uma maior cronicidade da doença, também se adquire uma maior irreversibilidade das sequelas e uma menor probabilidade de efeitos positivos desta estratégia quando aplicada em fases mais tardias. Com esta revisão sistemática, denota-se um claro interesse no uso esta técnica em fases mais iniciais da doença, sendo vários os ensaios incluídos que estudam o efeito da EMT em amostras de doentes que sofreram isquemia cerebral num período inferior a seis meses (sendo que, por exemplo, Watanabe et al. 2018 submeteu um regime de estimulação transcraniana magnética em doente com registo de um AVC com sete ou menos dias de evolução(54)).

Em dezoito dos vinte e dois ensaios incluídos nesta revisão foram obtidos resultados positivos, verificando-se uma melhoria da função motora, decorrente da aplicação de EMT clássica, de baixa e alta frequências, e TBS intermitente.

Dentro da estimulação inibitória contralesional, verificou-se a melhoria da função motora em 87% dos doentes submetidos a um regime de EMT clássica de baixa frequência, com um número de sessões compreendido entre 5 e 18, um número mínimo de 600 pulsos por sessão e uma carga total mínima de 4500 pulsos. Na estimulação excitatória ipsilesional, os doentes submetidos a um regime de EMT clássica de alta frequência apresentaram melhoria global da função motora, com um número de sessões compreendido entre 5 e 10, com um número mínimo de 750 pulsos por sessão e uma carga total mínima de 3750 pulsos. 65,8% dos participantes submetidos a um protocolo padronizado de carácter excitatório, com TBS intermitente, apresentaram resultados positivos ao nível do sistema motor, regime constituído por 10 sessões, com um número mínimo de 600 pulsos por sessão e uma carga total mínima de 6000 pulsos.

Estes resultados permitem apoiar positivamente a teoria que rege a aplicação da EMT nestes doentes. Tendo em conta o desequilíbrio interhemisférico que se verifica nestes doentes com isquemia cerebral unilateral, com conseqüente exacerbação da inibição que o córtex motor contralateral exerce sobre o córtex motor ipsilesional, postula-se que a estimulação do hemisfério lesado ou inibição do hemisfério não lesado, possa restituir o equilíbrio interhemisférico, permitindo a execução motora com melhoria funcional nestes doentes. Estes resultados apoiam os benefícios que esta técnica de neuro modelação e estimulação

não invasiva, EMT, seja no seu regime clássico, inibitório ou excitatório, quer no seu regime padronizado excitatório, exercem nestes doentes (19, 61).

Tendo em conta o apresentado, verificamos que a maioria dos doentes (e dos resultados positivos, com melhoria da função motora) foi submetido a um dos seguintes tipos de estimulação: EMT clássica de alta frequência ou EMT clássica de baixa frequência. Apesar de todos os que foram sujeitos a estimulação de alta frequência ipsilesional apresentarem globalmente resultados positivos no que diz respeito ao sistema motor, é necessário ter em consideração que a amostra destes doentes é consideravelmente menor à dos doentes que foram submetidos a estimulação de baixa frequência, que no universo de 363 doentes, apenas em 47 não se verificou melhorias da função motora. É plausível questionarmo-nos se a positividade dos resultados verificados com a EMT de alta frequência se se manteria caso a amostra dos doentes sujeitos a este tipo de estimulação aumentasse em número. E, por outro lado, permite-nos ponderar se a EMT de baixa frequência não tem a mesma eficácia que a alta estimulação, uma vez que as amostras não têm dimensões idênticas.

Quatro dos vinte e dois ensaios incluídos nesta revisão não apresentam resultados positivos, não se registando melhoria na função motora dos doentes que neles foram incluídos. Estes estudaram os efeitos de regimes de EMT padronizada, tanto intermitente, como contínua (52) e regimes de EMT clássica inibitória (18, 42, 45).

Em 34,2% dos doentes sujeitos a estimulação intermitente, regime de propriedades excitatórias, não se verificou melhoria da função motora.

Dada a heterogeneidade das amostras de cada um dos quatro ensaios que fez uso da iTBS, no que diz respeito ao número de participantes, local da lesão e tempo que decorreu após o AVC, uma possível explicação para que apenas um dos quatro estudos não tenha apresentado sucesso na sua intervenção recai nas escalas de avaliação da força motora, visto que apenas o estudo de Talelli et al. 2012 (52) usa um instrumento de avaliação distinto dos restantes três estudos, sendo que o primeiro usou o 9 hole Peg Test, enquanto que os restantes utilizaram a Fugl Meyer Assessment (FMA) como outcome primário. Dada a sensibilidade e a especificidade do FMA como escala para avaliar a hemiplegia dos doentes após AVC, tendo sido este o propósito aquando da sua concetualização, e tendo em conta que o único estudo que não teve resultados positivos não fez uso desta ferramenta, faz com que seja alvo de reflexão a pertinência e conseqüentemente a fiabilidade da escala aplicada neste mesmo estudo, interrogando assim a credibilidade deste insucesso.

Por outro lado, 13% dos doentes submetidos a estimulação clássica inibitória, aplicada contralesionalmente, não apresentaram melhorias da função motora. Esta percentagem compreende os participantes dos seguintes estudos: Seniów et al 2012 (42), Rose et al. 2014 (18), Huang et al. 2017 (45).

Seniów et al 2012 estudou a efetividade da combinação de fisioterapia precedida de EMTR de baixa frequência aplicada no hemisfério contralesional em doentes com hemiplegia do membro superior numa fase inicial após o AVC (42).

Os participantes incluídos na amostra, entre os 20 e os 75 anos, com o seu primeiro AVC num período inferior a 3 meses, apresentavam paresia moderada do MS afetado classificada com um score de NIHSS de 1 a 3. A cada sessão de estimulação sucedia uma sessão de fisioterapia individualizada, no que diz respeito ao grau de dificuldade e tipo de exercícios atribuídos a cada doente consoante o grau de défice que apresentavam. Todos os participantes foram sujeitos a várias avaliações no decorrer do ensaio, sendo que o WMFT foi o outcome primário estudado, fazendo-se ainda recorrer de outros instrumentos de avaliação da função motora como FMA UL e NIHSS. É ainda de realçar que não se verificaram diferenças após separar os participantes com paresia na mão dominante ou na mão não dominante, bem como com lesões corticais ou corticosubcorticais.

Os resultados deste ensaio não apresentaram diferenças significativas na performance motora entre doentes dos grupos de controlo e experimental. Reforça-se ainda que a recuperação espontânea e o treino motor apresentaram um impacto positivo substancial, questionando o papel da aplicação da EMTR. São várias as limitações deste ensaio no que diz respeito à ausência de dados neurofisiológicos para se poder assumir efetivamente a hiperexcitabilidade do hemisfério não lesado e ainda a ausência de medição do grau de inibição do hemisfério contralesional após a aplicação da estimulação clássica.

Aponta-se como um dos possíveis argumentos que justifiquem esta ausência de resultados a reduzida intensidade de estimulação usada neste ensaio, 90% da rMT, comparativamente a outros estudos que usam a mesma metodologia de estimulação com valores superiores de intensidade. Teoriza-se que a estimulação sub limiar atue por inibição local do lado estimulado, enquanto que a estimulação supra limiar atua possivelmente por mudanças nas áreas motoras homogéneas opostas por inibição transcalosal, com efeito no lado da lesão (62).

É ainda de considerar e ter sempre em consideração que os efeitos da estimulação inibitória no hemisfério não lesado são altamente dependentes do tamanho e da distribuição espacial da lesão hemisférica, bem como do grau de défice motor inicial que os doentes apresentam (63).

Por fim, este ensaio salienta o facto da patologia estrutural e funcional poder estender-se para áreas corticais secundárias e terciárias e, portanto, défices de ordem superior de organização de atividades motoras, como por exemplo a regulação cognitiva ou executiva, podem ocorrer e influenciar a qualidade e performance motora.

No sentido de estudar aos efeitos inibitórios da estimulação clássica de baixa frequência aplicada no hemisfério contralesional em doentes com um episódio de AVC de longa duração, Rose et al. 2014 desenhou um estudo que permitisse avaliar o impacto deste tipo de estimulação como coadjuvante à fisioterapia com propósito último da melhoria da função motora do membro superior afetado (18).

Os participantes incluídos na amostra apresentaram um episódio de isquemia cerebral, com exclusão dos doentes com enfarte hemorrágico, num período superior a seis meses, que apesar das sequelas motoras avaliadas com um score de 15 a 24 na escala de FMA UL no seu componente ombro/cotovelo, apresentavam amplitude dos movimentos passivos do membro comprometido dentro dos limites funcionais. Todos os doentes, após a sessão de estimulação, realizavam uma hora de fisioterapia adaptada às necessidades de cada um. Foram submetidos a várias avaliações da sua função motora em determinados momentos durante o estudo, sendo o WMFT o principal instrumento utilizado, recorrendo a tantos outros já como avaliação secundária.

Ao contrário do que se esperava com a hipótese testada, o regime de EMTR-BF não melhorou os parâmetros de função motora neste tipo de doentes. Os resultados apresentam uma tendência para a diminuição da hiperexcitabilidade do hemisfério contralesional medida pelo SICI, um dos parâmetros avaliados na excitabilidade corticomotora, no entanto esta mudança na fisiologia cortical não se traduziu numa melhoria funcional motora do membro superior parético. Apesar da hiperexcitabilidade contralesional contribuir para os défices do membro comprometido, o hemisfério lesado mantém-se como o principal interveniente para estes défices, o que permite inferir que a modulação da excitabilidade cortical pode não ser suficiente para uma melhoria motora do membro superior afetado na presença de uma lesão primária.

Uma outra consideração importante capaz de explicar a ausência de resultados positivos foi o tempo que decorreu desde que os participantes tiveram o episódio de isquemia cerebral e o momento em que integraram no estudo, sendo que na generalidade foi superior a 5 anos

para todos os doentes considerados, excedendo a cronicidade da doença dos participantes na maioria dos estudos com este objetivo de investigação. É possível que a estimulação aplicada não tenha sido capaz de induzir mudanças neuroplásticas nestes participantes pelo alto grau de cronicidade da doença que apresentavam.

Ainda de realçar as limitações presentes neste estudo, contribuindo possivelmente para os resultados não positivos, como uma diferença inesperada no SICI do córtex motor contralesional entre os grupos numa fase baseline do estudo. Por outro lado, este estudo baseou-se nos resultados do ensaio clínico EXCITE, Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation. Este protocolo não terá sido a melhor referência para elaborar a metodologia deste estudo, tendo em contra a cronicidade das doenças dos participantes, bem como a menor dose de estimulação aplicada, comparativamente ao usado no EXCITE.

O ensaio de Huang et al. 2017 estudou se a aplicação de estimulação inibitória clássica na área motora do membro inferior no hemisfério contralateral previamente a fisioterapia adaptada melhorava a deambulação em doentes altamente incapacitados durante a fase subaguda após um primeiro episódio de AVC (45).

Os participantes foram incluídos tendo em conta dos seus défices substanciais, concretizados na incapacidade de completar um teste de TUG dentro de dois minutos, independentemente da utilização de ortose, teste que foi utilizado como outcome primário. Este regime inibitório clássico mostrou não ser capaz de melhorar a deambulação, com 13 de 38 doentes incapazes de realizar o TUG num intervalo inferior a 2 minutos após a totalidade das sessões. É de ter em consideração que a estratégia terapêutica de EMTR aplicada neste ensaio tem por base o modelo de inibição inter-hemisférica estabelecida a partir de estudos nos membros superiores (64). O insucesso dos resultados do presente estudo permite inferir que a aplicação deste mesmo modelo aos membros inferiores sem validação pode ser injustificada (65).

Um outro fator que pode justificar estes resultados prende-se com a potencial inibição cortical bilateral. Neste estudo foi utilizado um equipamento de aplicação de estimulação, double cone coil, que pela intensidade que aplica, atinge estruturas mais profundas, comprometendo um atingimento mais focal. Tendo em conta que M1 do membro inferior é uma área mais proximal, mais superficial, o regime de estimulação inibitório clássico aplicado com o double cone coil com uma intensidade superior pode inibir simultânea e bilateralmente as áreas motoras representativas dos membros inferiores (66). Neste sentido, o potencial de inibição bilateral contrapõe o princípio da utilização desta estratégia de neuro-modelação baseado na inibição inter-hemisférica, diminuindo o efeito terapêutico que seria espectável.

Verificou-se também que o grupo de participantes submetidos a sham apresentou um aumento significativo da amplitude do MEP do membro inferior não lesado, indicando um consequente aumento da excitabilidade na área motora do membro inferior contralateral após a intervenção, contrariamente ao grupo de doentes submetido ao regime clássico inibitório de estimulação, não havendo alterações na excitabilidade do M1 do membro inferior contralateral. Esta diferença entre grupos no que diz respeito a alterações de amplitude MEP no membro não lesado implica uma supressão na excitabilidade do membro inferior da M1 contralateral após EMTR. A excitabilidade da área motora representante do membro inferior contralateral decorrente de sham pode ser aumentada através de fisioterapia para compensar a fraqueza no membro parético, enquanto que a excitabilidade de M1 do membro inferior contralateral pela ação da EMTR-BF não aumentou, tendo sido até inibida devido ao efeito inibitório do regime aplicado. Após uma isquemia cerebral com repercussão de um membro inferior, é exigido ao contralateral um maior esforço para tentar compensar os défices apresentados (67). Este uso excessivo do membro não lesado pode aumentar a excitabilidade da área motora contralateral do membro inferior (68). Esta mudança compensatória após um AVC pode aumentar a variabilidade da excitabilidade cortical entre os participantes e pode contribuir para a diferença significativa apresentada entre os grupos, em termos de excitabilidade motora.

A ampla pesquisa realizada permitiu alocar para esta revisão diversos ensaios que, de uma forma global, têm os mesmos objetivos primários (verificar o impacto da aplicação de um regime de EMT na função motora dos doentes após um episódio cerebral), mas abordando diferentes variáveis (dominância do hemisfério lesado, localização anatômica para aplicação da estimulação, severidade do compromisso motor), que merecem algumas considerações.

Wang et al.2014 estudou a aplicação de estimulação clássica inibitória, quer no córtex motor, quer no córtex pré motor, do hemisfério não lesado, verificando-se uma melhoria da função motora em todos os doentes submetido a EMTR (22). Conclui ainda que a estimulação aplicada no córtex motor permite uma maior eficácia a nível do desempenho motor do que no córtex pré motor, apesar das comparáveis mudanças eletrofisiológicas que ocorreram em ambas as localizações.

O córtex pré motor apresenta um importante papel no planeamento e na recuperação motora que se seguem a uma lesão cerebral (69). Os seus neurónios parecem controlar a realização de movimento a partir das conexões existentes com o córtex motor em conjunto com o input sensorio-espacial que recebe das networks frontoparietal, com projeção direta para a medula espinhal, permitindo na inervação dos membros superiores a nível proximal e distal. Pensa-se que a sobreatividade basal do córtex pré motor prediz o grau de melhoria

da função motora após a intervenção de EMT clássica inibitória neste mesmo local (70), sendo que estes achados suportam a hipótese que o córtex pré motor contralesional estar associado a processos mal adaptativos durante a fase inicial da recuperação. O estudo de Wang et al.2014 verificou que, apesar de haver uma resposta inferior à modelação do córtex pré motor contralesional, este tem um papel complementar ao estimular as funções do córtex motor contralesional, sugerindo que o cPM contribui para o desequilíbrio interhemisférico, criando um obstáculo à neuroplasticidade no primeiro ano após o AVC.

Ludemann-Pudobecka et al. 2015 estudou a aplicação da estimulação de EMT clássica inibitória, no hemisfério contralesional, em combinação com a fisioterapia direcionada ao membro superior comprometido, concluindo que o sucesso desta intervenção é significativamente maior quando o hemisfério lesado é o dominante em detrimento do não dominante (21).

Parece que os doentes que sofrem isquemia cerebral no hemisfério dominante fazem uma recuperação mais limitada do membro afetado durante a fisioterapia, recuperação essa que poderá ser beneficiada em larga escala com a inibição do córtex motor do hemisfério contralesional. Em contrapartida, os doentes com AVC unilateral no hemisfério não dominante têm uma ótima resposta ao treino motor do membro afetado, não beneficiando da inibição do hemisfério contralesional, que neste caso, corresponde ao dominante (71). É muito escassa a literatura que explique qual o papel da dominância hemisférica na eficácia da estimulação cerebral não invasiva, sendo que este ensaio e os seus resultados, ao mostrarem que o hemisfério dominante tem um papel crucial na reaprendizagem após uma lesão cerebral com grande relevância na reabilitação motora após AVC, são uma força motriz para que mais estudos se façam nesta área, permitindo decifrar mais uma das variáveis que pode comprometer o sucesso desta estratégia.

Apesar da ampla pesquisa realizada e da metodologia criteriosa, esta revisão apresenta algumas limitações que podem comprometer a interpretação dos resultados e a definição do melhor regime terapêutico para estes doentes.

Como já anteriormente referido, há uma diferença considerável das amostras dos doentes submetidos aos regimes de EMT clássica excitatória e clássica inibitória. A amostra dos doentes submetidos a um regime clássico de baixa frequência é aproximadamente cerca de três vezes maior do que a amostra dos doentes submetidos a um regime clássica de alta frequência. Questionamo-nos sobre a fiabilidade deste último regime porque, apesar de, na globalidade, todos os doentes submetidos ao mesmo apresentarem resultados positivos, o número de doentes que não mostraram melhorias (47 doentes) quando submetidos a EMT

clássica inibitória não é considerável quando comparado com o universo de doentes sujeitos a este regime (363 doentes). Neste sentido, é plausível pensarmos na real eficácia de ambos os regimes, podendo haver, tendo em conta os números apresentados, uma sobrestimação do regime clássico excitatório e uma subestimação do regime clássico inibitório.

Deparamo-nos com outra limitação bastante relevante aquando da realização desta revisão, fruto de um amplo número de artigos selecionados, que consiste na inclusão de doentes de diferentes graus de severidade do compromisso motor pelos diferentes estudos. Foram incluídos ensaios cujos doentes apresentavam apenas défices ligeiros a moderados e outros que, por sua vez, estudam o efeito da EMT em doentes altamente incapacitados do ponto de vista funcional, com grave compromisso motor. Estas disparidades podem interferir com os resultados, devendo-nos pôr alerta aquando da sua interpretação.

Um outro problema com que nos deparamos é o intervalo de tempo entre a lesão cerebral e o momento em que se inicia a intervenção com EMT. Os ensaios incluídos estudam o efeito da EMT numa fase aguda, subaguda e crónica. Apesar de vários ensaios incluírem doentes numa fase mais precoce da lesão, a maioria da literatura foca-se no estudo da aplicação destes regimes, sejam eles clássicos ou padronizados, excitatórios ou inibitórios, numa fase crónica da doença, à qual se associa uma maior consolidação das lesões e, como tal, uma maior segurança na utilização da EMT, sendo o substrato em que atua menos suscetível de atividade elétrica. Como é esperado, a consolidação das lesões também pode comprometer a eficácia desta técnica, pelo carácter irreversível que vão adquirindo. Esta é uma outra variável que pode justificar os resultados apresentados.

Por fim, há uma necessidade clara de homogeneizar as escalas aplicadas nesta tipologia de ensaio para avaliar a função motora dos doentes, ao longo da intervenção. Apesar de algumas escalas coincidirem em alguns estudos, a maioria apresenta escalas diferentes que, apesar de focarem todas na função motora, avaliam parâmetros diferentes o que consequentemente não nos permite de forma fiável comparar os resultados obtidos inter-estudos.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

5. Conclusão

A literatura existente é consensual no potencial que a Estimulação Magnética Transcraniana, técnica não invasiva de neuro-estimulação e de neuro-modelação, apresenta na reabilitação motora dos doentes após um Acidente Vascular Cerebral. Os seus efeitos, mediados pela indução de campos eletromagnéticos, tendo por base a hipótese da inibição interhemisférica, podem restabelecer o equilíbrio cerebral, permitindo e facilitando a melhoria motora dos doentes com compromisso motor.

Esta revisão sistemática da literatura surge da necessidade de definir o melhor regime de aplicação de EMT para que se consiga os melhores resultados em termos de recuperação motora. Tendo em conta os resultados apresentados, pode concluir-se que o regime mais adequado de EMT para doentes com AVC e sequelas motoras será a estimulação excitatória clássica de alta frequência no hemisfério ipsilesional, num número mínimo de 750 pulsos por sessão e uma carga total de estimulação de pelo menos 3750 pulsos, com um mínimo de 5 sessões.

Esta é uma área relativamente recente aplicada ao AVC, com imenso potencial para a investigação translacional. No entanto, é recomendável que os ensaios futuros tenham em atenção o grau de severidade do compromisso funcional, para que haja uma uniformização que permita uma comparação fidedigna *a posteriori*, e uma homogeneização das escalas aplicadas para a avaliação da função motora, que permita uma maior veracidade nos resultados, pela utilização de uma medida comparável.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

6. Bibliografia

1. Guzik A. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Cerebrovascular Disease* [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2020 jan 5]; 1: 15-39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157742> DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
2. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. *Stroke* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 3 Feb]; 48(3): 544-550. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188260> DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014377
3. Coupland A, Thapar A, Qureshi M, et al. The definition of stroke. *J R Soc Med* [Internet]. 2017 Jan 13 [cited 2019 Oct 15]; 110(1):9-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28084167> DOI 10.1177/0141076816680121
4. Wong KS, Caplan LR, Kim JS. Stroke Mechanisms. *Front Neurol Neurosci* [Internet]. 2016 Dec 2 [cited 2019 Oct 15]; 40:58-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960181> DOI: 10.1159/000448302
5. Heinz EU, Rollnik JD. Outcome and prognosis of hypoxic brain damage patients undergoing neurological early rehabilitation. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015 Jun 17 [cited 2020 Feb 2]; 8:243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469251/> DOI: 10.1186/s13104-015-1175-z
6. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 jan 20];49(4):980-986. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535268> DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020059
7. Yasaka M, Otsubo R, Oe H, et al. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Feb 3];44(5):434-438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942089> DOI:10.2169/internalmedicine.44.434
8. Béjot Y, Bailly H, Durier J, et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 jan 20]; 45(12 Pt 2):e391-e398. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816343> DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003

9. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Feb 3]; 75(10):1273-1281. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167649> DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
10. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Feb 3]; 17(9):790-801. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30129475> DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
11. Y. Hasegawa, H. Suzuki, K. Uekawa, T. Kawano, and S. KimMitsuyama. Characteristics of cerebrovascular injury in the hyperacute phase after induced severe subarachnoid hemorrhage. *TranslationalStrokeResearch* [Internet] 2015 Dec [cited 2020 jan 5]; 6(6): 458–466. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358229> DOI: 10.1007/s12975-015-0423-9
12. Raghavan P. Upper Limb Motot Impairment After Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Oct 15]; 26(4):599-610. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522900> DOI: 10.1016/j.pmr.2015.06.008
13. Bohannon RW. Adequacy of simple measures for characterizing impairment in upper limb strength following stroke. *Percept Mot Skills* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Feb 3]; 99(3 Pt 1):813-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648475> DOI: 10.2466/pms.99.3.813-817
14. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2002 Sep [cited 2020 Feb 5]; 16(3):232-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234086> DOI: 10.1177/154596802401105171
15. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Feb 4]; 30(2):135-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035927> DOI: 10.1016/j.clnu.2010.09.010
16. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Feb 5]; 47(6):e98-e169. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27145936> DOI: 10.1161/STR.000000000000098

17. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010 Oct [cited 2020 Jan 10];41(10):2402–2448. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813995> DOI: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
18. Rose DK, Patten C, McGuirk TE, et al. Does inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation augment functional task practice to improve arm recovery in chronic stroke? *Stroke Res Treat* [Internet]. 2014 Aug 13 [cited 2019 Oct 14]; 2014:305236. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197611> DOI: 10.1155/2014/305236
19. Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. *Brain Stimul* [Internet]. 2017 Mar-Apr [cited 2020 Feb 4]; 10(2):214-222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117178> DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.006
20. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Oct 14]; 120(12):2008-2039. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833552> DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
21. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S et al. The Effectiveness of 1 Hz rEMT Over the Primary Motor Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 Jul-Aug [cited 2019 Oct 14]; 8(4):823-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25828427> DOI: 10.1016/j.brs.2015.02.004
22. Wang CC, Wang CP, Tsai PY et al. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional premotor and primary motor cortices facilitate poststroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 14]; 32(6):825-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201815> DOI: 10.3233/RNN-140410
23. Rossini PM, Burke D, Chen R et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jan 5]; 126(6):1071-1107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797650> DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001

24. Kubis N. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2020 feb 6]; 10:56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27512367> DOI: 10.3389/fncir.2016.00056
25. Li J, Zhang XW, Zuo ZT, et al. Cerebral functional reorganization in ischemic stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation: an fMRI study. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 jan 12];22(12):952-960. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2742194> DOI: 10.1111/cns.12593
26. Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2019 Oct 23]; 7:18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407686> DOI: 10.3389/fncir.2013.00018
27. Chen YJ, Huang YZ, Chen CY, et al. Intermittent theta burst stimulation enhances upper limb motor function in patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2019 Dec 1]; 19(1):69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31023258> DOI: 10.1186/s12883-019-1302-x
28. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2020 jan 21]; 30(36):11926-37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826657> DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010.
29. Favre I, Zeffiro TA, Detante O, et al. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis. *Stroke* [Internet]. 2014 Apr [cited Jan 21]; 45(4):1077-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525953> DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003168.
30. Calautti C, Naccarato M, Jones PS et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2020 Jan 21]; 34(1):322-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045490> DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.026
31. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Jan 21]; 5(8):708-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857577> DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7

32. Smith MC, Stinear CM. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice? *J Clin Neurosci* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jan 21]; 31:10-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27394378> DOI: 10.1016/j.jocn.2016.01.034
33. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* [Internet]. 2000 Aug [cited 2020 Jan 21]; 133(4):425-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985677> DOI: 10.1007/s002210000432
34. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Jan 21];26(8):923-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466792> DOI: 10.1177/1545968312440745.
35. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Ver* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 4];4(1):1. Available from: <http://www.http://www.sustematicreviewsjournal.com/content/4/1/1> DOI 10.1186/2046-4053-4-1.
36. Khedr EM, Etraby AE, Hemedat M, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Nov 5];121(1):30-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678808> DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x
37. Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Nov 5]; 259(7):1399-405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173953> DOI: 10.1007/s00415-011-6364-7
38. Juan Du, Fang Yang, Jianping Hu, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *Neuroimage Clin* [Internet] 2018 Dec 3 [cited 2019 Nov 5]; 21: 101620. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411653/> DOI: 10.1016/j.nicl.2018.101620
39. Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke*[Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Dec 5]; 49(9):2138-2146. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30354990> DOI:
10.1161/STROKEAHA.117.020607

40. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Feb 12]; 7(10): 915–926. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665267/> DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5
41. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Nov 5]; 37(8):2115-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809569> DOI: 10.1161/01.STR.0000231390.58967.6b
42. Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2012 Nov-Dec [cited 2019 Nov 5]; 26(9):1072-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588639> DOI: 10.1177/1545968312445635
43. Lin YN, Hu CJ, Chi JY, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: A pilot study. *J Rehabil Med* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Nov 5]; 47(4):305-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25679340> DOI: 10.2340/16501977-1943
44. Matsuura A, Onoda K, Oguro H, Yamaguchi S. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Nov 5]; 22(12):1526-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177235> DOI: 10.1111/ene.12776
45. Huang YZ, Lin LF, Chang KH, et al. Priming With 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Leg Motor Cortex Does Not Increase the Rate of Regaining Ambulation Within 3 Months of Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 5]; 97(5):339-345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023249> DOI: 10.1097/PHM.0000000000000850.
46. Meng ZY, Song WQ. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor dysfunction after cerebral infarction. *Neural Regen Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Dec 5]; 12(4):610-613. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553342> DOI: 10.4103/1673-5374.205100.

47. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013 May [cited 2019 Nov 5]; 22(4):413-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177936> DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004
48. Sasaki N, Abo M, Hara T, et al. High-frequency rTMS on leg motor area in the early phase of stroke. *Acta Neurol Belg*. [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Nov 5]; 117(1):189-194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502413> DOI: 10.1007/s13760-016-0687-1
49. Guan YZ, Li J, Zhang XW, et al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther*. [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Nov 5]; 23(12):940-946. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971620> DOI: 10.1111/cns.12762
50. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Nov 5]; 16(12):1323-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780802> DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x
51. Du J, Tian L, Liu W, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 Nov [2019 Nov 5]; 23(11):1666-1672. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425785> DOI: 10.1111/ene
52. Penelope Talelli, Amanda Wallace, Michelle Dileone et al. Theta Burst Stimulation in the Rehabilitation of the Upper Limb: A Semirandomized, Placebo-Controlled Trial in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Nov 5]; 26(8): 976-987. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719964/> DOI: 10.1177/1545968312437940
53. Hsu YF, Huang YZ, Lin YY, et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Nov 5]; 6(2):166-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659021> DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.007
54. Watanabe K, Kudo Y, Sugawara E, et al. Comparative study of ipsilesional and contralesional repetitive transcranial magnetic stimulations for acute infarction. *J Neurol Sci* [Internet]. 2018 Nov 9 [cited 2019 Nov 5]; 384:10-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29249365> DOI: 10.1016/j.jns.2017.11.001

55. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011) [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2019 Dec 15]. Available from: www.handbook.cochrane.org
56. Nazer MB, Campos R, Voll J. Systematization, Description, and Territory of the Middle Cerebral, Rostral, and Cerebroethmoidal Arteries on the Surface of the Brain of the Ostrich (*Struthio camelus*). *Anat Rec (Hoboken)* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Jan 25]; 302(7):1187-1194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30378772> DOI: 10.1002/ar.24015
57. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Feb 15]; 50(2):349-356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30580732> DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
58. Santana I, Duro D, Lemos R, et al. Mini-Mental State Examination: Screening and Diagnosis of Cognitive Decline, Using New Normative Data. *Acta Med Port* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Feb 15]; 29(4):240-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349775> DOI: 10.20344/amp.6889
59. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Feb 15]; (1):CD011145. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26760674> DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2
60. Lee EH¹, Lee SJ², Hwang S, et al. Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory-II among Korean Adolescents. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Feb 15]; 14(1):30-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096872> DOI: 10.4306/pi.2017.14.1.30
61. Palmer JA, Wheaton LA, Gray WA, et al. Role of Interhemispheric Cortical Interactions in Poststroke Motor Function. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 fev 21]; 33(9):762-774. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31328638> DOI: 10.1177/1545968319862552
62. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Feb 21]; 36(12):2681-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254224> DOI: 10.1161/01.STR.0000189658.51972.34

63. Biernaskie J, Szymanska A, Windle V, et al. Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2005 Feb [cited Feb 21]; 21(4):989-99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15787705> DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03899.x
64. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Feb 21]; 23(7):641-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531606> DOI: 10.1177/1545968309336661
65. Chieffo R, Comi G, Leocani L. Noninvasive Neuromodulation in Poststroke Gait Disorders: Rationale, Feasibility, and State of the Art. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Feb 21]; 30(1):71-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967759> DOI: 10.1177/1545968315586464
66. Kakuda W, Abo M, Nakayama Y, et al. High-frequency rTMS using a double cone coil for gait disturbance. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Feb 21]; 128(2):100-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398608> DOI: 10.1111/ane.12085
67. Roerdink M, Geurts AC, de Haart M, et al. On the relative contribution of the paretic leg to the control of posture after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2009 Mar-Apr [cited 2020 Feb 21]; 23(3):267-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074685> DOI: 10.1177/1545968308323928
68. Perez MA, Lungholt BK, Nyborg K, et al. Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Feb 21]; 159(2):197-205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15549279> DOI: 10.1007/s00221-004-1947-5
69. Dum RP, Strick PL. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2020 Feb 21]; 25(6):1375-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703391> DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005
70. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Feb 21]; 65(6):741-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541794> DOI: 10.1001/archneur.65.6.741

71. Heidi M. Schambra, Mitsunari Abe, David A. Luckenbaugh, et al. Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *J Neurophysiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Feb 21]; 106(2): 652–661. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154830/> DOI: 10.1152/jn.00210.2011

7. Apêndices

Apêndice 1 – Estratégia de Pesquisa

Apresenta-se a seguir a estratégia de pesquisa utilizada na PubMed/Medline e Embase. A pesquisa foi realizada dia 14/05/2019 e obteve 461 resultados, com a contribuição de 297 e 194 artigos, respectivamente.

Embase

('transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial magnetic stimulation' OR 'repetitive transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'repetitive transcranial magnetic stimulation' OR 'theta burst stimulation'/exp OR 'theta burst stimulation') AND ('cerebrovascular disease' OR 'brain ischemia' OR 'intracranial hemorrhages' OR stroke OR 'brain infarction') AND (placebo OR sham)) AND ('randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trial' OR 'controlled clinical trial')

PubMed/ Medline

(Equivamente ao Embase1) - (((((((("transcranial Magnetic Stimulation") OR "repetitive Transcranial Magnetic Stimulation") OR "theta burst stimulation")) AND (((("cerebrovascular disease") OR "brain ischemia") OR "intracranial hemorrhages") OR stroke) OR "brain infarction")))) AND ((placebo) OR sham)))) AND (((("randomized controlled trial") OR "randomised controlled trial") OR "controlled clinical trial")

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Apêndice 2 – Características dos estudos

Autor, Ano	Tipo de estudo	Amostra	Participantes Sexo		Idade	Dominância da mão	
			masculino	feminino		Destros	Esquerdinos
Podubecka, 2015	Ensaio duplamente cego, randomizado, sham-controlled	40	25	15	67	38	2
Rose, 2014	Duplamente cego, randomizado, sham controlled	22/19*	13	6	64,7	não aplicável	não aplicável
Guan, 2017	Duplamente cego, randomizado, sham controlled	42	30	12	58,5	não aplicável	não aplicável
Du, 2016	Duplamente cego, randomizado	69	45	24	55,7	não aplicável	não aplicável
Wang, 2014	Duplamente cego, randomizado	44	34	10	64,5	44	0
Chen, 2019	Duplamente cego, prospectivo, randomizado, sham controlled	23/22*	14	8	52,8	não aplicável	não aplicável
Hsu, 2013	Duplamente cego e randomizado	12	8	4	59,6	não aplicável	não aplicável
Matsuura, 2015	Duplamente cego, randomizado, placebo controlled	20	9	11	73,5	não aplicável	não aplicável
Huang, 2017	Duplamente cego e randomizado	38	23	15	61,7	não aplicável	não aplicável
Khedr, 2009	Duplamente cego, randomizado	36	19	17	57,9	não aplicável	não aplicável
Talelli, 2012	Duplamente cego, semi randomizado	49	29	20	57	não aplicável	não aplicável
Seniów, 2012	Duplamente cego, randomizado, sham controlled	40	26	14	63,5	39	1
Conforto, 2012	Duplamente cego, randomizado	30	18	12	55,6	não aplicável	aplicável
Watanabe, 2018	Duplamente cego, prospectivo, randomizado, sham controlled	21	14	7	71,8	não aplicável	não aplicável
Fregni, 2006	Duplamente cego, longitudinal, randomizado e sham-controlled	15	11	4	56	não aplicável	não aplicável
Sasaki, 2013	Duplamente cego e randomizado	29	20	9	69	não aplicável	não aplicável
Du, 2018	Duplamente cego, randomizado, sham controlled	60	48	12	55,3	não aplicável	não aplicável
Lin, 2015	Duplamente cego, estratificado, randomizado, sham-controlled	32	21	11	60,3	não aplicável	não aplicável
Sasaki, 2016	Duplamente cego e randomizado	21	13	8	64,5	não aplicável	não aplicável
Khedr, 2010	Duplamente cego, randomizado	48	24	24	59,5	não aplicável	não aplicável
Meng, 2017	Duplamente cego, randomizado	20	17	3	65	20	0
Harvey, 2018	Duplamente cego, randomizado	199	130	69	58,7	não aplicável	não aplicável

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

AVC

Autor, Ano	Tipo de AVC	Território afetado	Tempo	Tratamento (Tx) concomitante	Local da estimulação
Podubecka, 2015	1º episódio	Território ACM	0 - 6 meses	não aplicável	M1 contralesional
Rose, 2014	Isquémico	não aplicável	> 6 meses	não aplicável	M1 contralesional
Guan, 2017	Isquémico	Território da ACM	0 - 1 semana	Anti plaquetários + Reabilitação	M1 ipsilesional
Du, 2016	1º Isquémico	Território da ACM	3 - 30 dias	não aplicável	variável
Wang, 2014	1º; Isquémico (29) ou Hemorrágico (15)	Território da ACM	3 - 12 meses	não aplicável	variável
Chen, 2019	1º; Isquémico (5) ou Hemorrágico (17)	Território da ACM	≥ 6 meses	não aplicável	M1 ipsilesional
Hsu, 2013	1º Isquémico	Território da ACM	2 - 4 semanas	Tx médico standard	M1 ipsilesional
Matsuura, 2015	1º Isquémico	Território da ACM	≤ 30 dias	não aplicável	M1 contralesional
Huang, 2017	1º; Isquémico (25); hemorrágico (13)	Território da ACM	10 -90 dias	não aplicável	M1 contralesional
Khedr, 2009	Isquémico	Território ACM	7-20 dias	Tx médico convencional	variável
Talelli, 2012	1º Isquémico	não aplicável	≤ 1 ano	não aplicável	variável
Seniów, 2012	1º episódio	não aplicável	≤3 meses	não aplicável	M1 contralesional
Conforto, 2012	1º Isquémico	Território da ACI	5-45 dias	não aplicável	M1 contralesional
Watanabe, 2018	Isquémico	Território da ACM	≤ 7 dias	Aspirina e clopidogrel	variável
Fregni, 2006	Isquémico	Território da ACM	≥1 ano	não aplicável	M1 contralesional
Sasaki, 2013	Isquémico (13) ou Hemorrágico (16)	Território da ACM	≤ 30 dias	Tx médico convencional	variável
Du, 2018	1º Isquémico	Território da ACM	≤ 2 semanas	Tx médico convencional	variável
Lin, 2015	1º Isquémico ou Hemorrágico	Território da ACM	10-90 dias	não aplicável	M1 contralesional
Sasaki, 2016	Isquémico ou Hemorrágico	Território da ACM	≤ 28 dias	Tx médico	M1 ipsilesional
Khedr, 2010	Isquémico	Território da ACM	5-15 dias	Tx médico + Reabilitação	M1 ipsilesional
Meng, 2017	1º Isquémico	Território da ACI	não aplicável	não aplicável	M1 contralesional
Harvey, 2018	Isquémico ou Hemorrágico	não aplicável	3- 12 meses	não aplicável	M1 Contralesional

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Caraterísticas de Participantes				Grupo de intervenção 1						
	n	Masc	Fem	Idade média	Tipo	Local	Hz	Nº Pulsos	Duração	rMT/ aMT	Nº Sessões
Podubecka, 2015	n=20	13 m	7 f	65,7 anos	EMTR-LF	M1 contralesional	1 Hz	n=600	15 min	100% rMT	n=15
Rose, 2014	9	8	1	64,7	EMTR -LF	M1 contralesional	1 Hz	1200	?	100% rMT	16
Guan, 2017	21	16	5	59,7	EMTR-AF	M1 ipsilesional	5 Hz	1000	?	120 % MT não lesado	10
Du, 2016	23	15	8	56,8	EMTR-AF	M1 ipsilesional	3 Hz	1200	13 min	80-90% rMT lesado	5
Wang, 2014	16	13	3	62,4	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	600	?	90% rMT	10
Chen, 2019	11	7	4	52,9	iTBS	M1 Ipsilesional	5 Hz	600	10 min	80% aMT	10
Hsu, 2013	6	5	1	56,8	iTBS	M1 ipsilesional	5 Hz	1200	10 min	80% aMT	10
Matsuura, 2015	10	6	4	72,2	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1200	20 min	100 % rMT	5
Huang, 2017	18	10	8	62,2	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	900	15 min	120% aMT	15
Khedr, 2009	12	7	5	54,7	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	900	15min	100% rMT	5
Talelli, 2012	cTBS (n=12; 600 pulsos ; M1 contralesional) vs sham (n=12); iTBS (n=13; 600 pulsos; M1 ipsilesional) vs sham (n=12)										10
Seniów, 2012	20	12	8	63,5	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1800	30 min	90% rMT	15
Conforto, 2012	15	10	5	54,8	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1500	25 min	90% rMT	10
Watanabe, 2018	8	5	3	72,5	iTBS	M1 ipsilesional	?	600	?	80% rMT	10
Fregni, 2006	10	8	2	57,7	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1200	20 min	100% rMT	5
Sasaki, 2013	9	6	3	65,7	EMTR-AF	M1 ipsilesional	10 Hz	1000	10 min	90% rMT	5
Du, 2018	20	14	6	54	EMTR-AF	M1 ipsilesional	10 Hz	1200	21 min	100% rMT	5
Lin, 2015	16	10	6	58,3	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	900	15min	130% rMT	15
Sasaki, 2016	11	8	3	66,5	EMTR-AF	M1 ipsilesional	10 Hz	1000	10 min	90% rMT	10
Khedr, 2010	16	8	8	58,3	EMTR-AF	M1 ipsilesional	3 Hz	750	4 min?	130% rMT não lesionado	5
Meng, 2017	10	9	1	64,8	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1800	30 min	90% rMT	14
Harvey, 2018	132	88	44	59,2	EMTR BF	M1 contralesional	1 Hz	900	> 15 min	?	18

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Caraterísticas de Participantes					Grupo de Intervenção 2					
	n	Masc	Fem	Idade média	Tipo	Local	Hz	Nº Pulsos	Duração	rMT/ aMT	Nº Sessões
Podubecka, 2015											
Rose, 2014											
Guan, 2017											
Du, 2016	23	16	7	56,78	EMTR-BF	M1 contralesional	1 Hz	1200	21min	110-120% r MT no h	5
Wang, 2014	14	11	3	63,07	EMTR-BF	cPMd Contralesional	1 Hz	600 p	?	90% r MT	10
Chen, 2019											
Hsu, 2013											
Matsuura, 2015											
Huang, 2017											
Khedr, 2009	12	6	6	59	EMTR-AF	M1 Ipsilesional	3 Hz	900	6 min	130% r MT	5
Talelli, 2012											
Seniów, 2012											
Conforto, 2012											
Watanabe, 2018	7	6	1	67,6	EMRT-BF	M1 Contralesional	1 Hz	1200	?	110% r MT	10
Fregni, 2006											
Sasaki, 2013	11	8	3	68,6	EMTR-BF	M1 Contralesional	1 Hz	1800	30 min	90% r MT	5
Du, 2018	20	18	2	56	EMTR-BF	M1 Contralesional	1 Hz	1200	26 min	100% r MT	5
Lin, 2015											
Sasaki, 2016											
Khedr, 2010	16	7	9	58,37	EMTR-BF	M1 Ipsilesional	10 Hz	750	?	100% r MT (hemisfé	5
Meng, 2017											
Harvey, 2018											

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Caraterísticas de Participantes				Sham					
	n	Masc	Fem	Idade média	Local	Hz	Nº Pulsos	Duração	r MT/ a MT	Nº Sessões
Podubecka, 2015	n=20	12m	8f	68,3 anos	M1 contralesional	?	900p	15min	0% rMT	15 s
Rose, 2014	10	5	5	64,6	M1 Contralesional	?	?	?	?	16
Guan, 2017	21	14	7	57,4	M1 ipsilesional	?	?	?	?	10
Du, 2016	23	14	9	53,61	Parâmetros de duração e frequência ao grupo LF, sob contralesional					5
Wang, 2014	14	10	4	68	Parâmetros iguais ao grupo cM1, mas recorrendo a coil placebo					10
Chen, 2019	11	7	4	52,6	M1 Ipsilesional	?	?	10 min	60% aMT	10
Hsu, 2013	6	3	3	62,3	M1 Ipsilesional	5 Hz	1200	10 min	80% MT	10
Matsuura, 2015	10	5	5	74,7	M1 contralesional	1 Hz	?	20 min	?	5
Huang, 2017	20	13	7	61,2	M1 contralesional	1 Hz	900	15 min	?	15
Khedr, 2009	12	6	6	60	M1 Ipsilesional	3 Hz	900	6 min	130% rMT	5
Talelli, 2012										
Seniów, 2012	20	14	6	63,4	M1 Contralesional	Parâmetros selecionados de acordo com guidelines rTMS				15
Conforto, 2012	15	8	7	56,7	M1 Contralesional	1 Hz	1500	25 min	90% r MT	10
Watanabe, 2018	6	3	3	75,2	M1 Ipsilesional	?	600	?	80% r MT	10
Fregni, 2006	5	3	2	52,6	M1 Contralesional	1 Hz	1200	20 min	100 % r MT	5
Sasaki, 2013	9	6	3	63	?	1 Hz	?	10 min	?	5
Du, 2018	20	16	4	56	M1 Contralesional	1 Hz	?	26 min	?	5
Lin, 2015	16	11	5	62,3	M1 Contralesional	1 Hz	900	15 min	130% MT	15
Sasaki, 2016	10	5	5	62,4	M1 Ipsilesional	10 Hz	?	10min	?	10
Khedr, 2010	16	9	7	58	M1 Ipsilesional	3 Hz	750	4 min?	30% r MT (lado não afetadc	5
Meng, 2017	10	8	2	65,2	M1 Contralesional	?	?	30 min	?	14
Harvey, 2018	67	42	25	57,6	M1 Contralesional	?	?	?	?	18

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Quando	Duração	Nº sessões	Fisioterapia	Caraterísticas
Podubecka, 2015	Após cada sessão	30 min	15 sessões		Treino de tarefas funcionais; individualizado
Rose, 2014	Após cada sessão	60 min	16 sessões		Fisioterapia MS afetado (treino de atividades funcionais individualizado)
Guan, 2017					Não aplicável
Du, 2016	Após cada sessão	1h	5 sessões		Protocolo de reabilitação (exercícios motores ativos e passivos)
Wang, 2014	Após cada sessão	1h + 1h	3xsem + 2xsem		Fisioterapia + Terapia ocupacional
Chen, 2019	Após cada sessão	90 min	10 sessões		Fisioterapia + terapia ocupacional
Hsu, 2013	Após cada sessão	90 min	20 sessões		Treino de força (MS e MI) e treino funcional
Matsuura, 2015					Não aplicável
Huang, 2017	Após cada sessão	45 min	15 sessões		Fisioterapia convencional (individualizada)
Khedr, 2009	Após cada sessão	?	?		Reabilitação (movimento passivo do membro)
Talelli, 2012	Após cada sessão	?	10 sessões		Fisioterapia (treino de força e tarefas funcionais)
Seniów, 2012	Após cada sessão	45 min	15 sessões		Fisioterapia (treino motor, de marcha, de atividades funcionais; individualizado)
Conforto, 2012	Após cada sessão	60 min	10 sessões		Fisioterapia
Watanabe, 2018	Após cada sessão	120 min	10 sessões		Fisioterapia e terapia ocupacional
Fregni, 2006					Não aplicável
Sasaki, 2013	Após cada sessão	40 a 80 min	3 sessões		Fisioterapia
Du, 2018	Após cada sessão	1h	5 sessões		Fisioterapia (exercícios motores ativos e passivos da extremidade afetada)
Lin, 2015	Após cada sessão	45 min	15 sessões		Fisioterapia (individualizada tendo em conta status funcioanl do doente)
Sasaki, 2016	Após cada sessão	40-80 min	10 sessões		Fisioterapia
Khedr, 2010					Não aplicável
Meng, 2017	Após cada sessão	40 min	28 sessões		Fisioterapia de reabilitação
Harvey, 2018	Após cada sessão	60min	18 sessões		Fisioterapia

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Parâmetros/ Escalas	Momentos de Avaliação
Podubecka, 2015	WMFT; MESUPES; finger tapping (ambos as mãos, afetada e não afetada)	o; 1ª semana; fim da intervenção; 30 dias
Rose, 2014	WMFT; PP; 3JC ; FMA UL; ARAT; Light touch sensation; MAS; MAL; LLFDI	o; fim da 1º semana; fim da intervenção; 30 dias pós intervenção
Guan, 2017	NIHSS; BI; FMA - UL/LL; mRS; rMT do membro hemiplégico	o; fim da intervenção; 1º M, 3º M, 6º M; 1ano após intervenção
Du, 2016	FMA; MRC; NIHSS; Barthel Index; mRS	o; fim da intervenção (5º dia); 1º, 2º e 3º meses
Wang, 2014	FMA - UL; WMFT; MRC	o; após intervenção
Chen, 2019	FMA - UE; ARAT; MAL	entre os 3 dias antecedentes; fim da intervenção
Hsu, 2013	FMT -UE; ARAT; aMT e MEPs do membro hemiplégico	o; pós dia 1 e pós dia 6o
Matsuura, 2015	FMA-UE; PPT ; grip strength e medição de MRCP	24h antes da 1º sessão; pós 5º sessão
Huang, 2017	TUG; PASS; FMA-LL; BI	o; fim da intervenção; 3 meses após
Khedr, 2009	MRC; Keyborad Tapping; Pegboard Tasks; NIHSS; BI	o; fim da intervenção; 1º M, 2ºM, 3ºM após
Talelli, 2012	9 hole Peg Test; Jebsen Taylor Test (JTT); grip e pinch grip dynamometry	o; 4, 30 e 90 dias após intervenção
Seniów, 2012	WMFT (wolf motor function test); FMA; NIHSS	o; fim da intervenção; 3º mês após
Conforto, 2012	JTT; pinch strength	o; fim da intervenção; 1ºmês após
Watanabe, 2018	FMA; SIAS; MAS; grip strength	o; 12 semanas após AVC
Fregni, 2006	JTT; sRT; cRT;PTT	Antes e após sessão (exceção JTT: o; dia 5 e follow up)
Sasaki, 2013	Grip Strength e Tapping Frequency	o; fim da intervenção
Du, 2018	FMA - UE; MRC scale	o; fim da intervenção ; 3º mês após intervenção
Lin, 2015	PASS; POMA-b; FMA; BI; TUG	o; fim da intervenção
Sasaki, 2016	BRS- LL; ABMS II	o; fim da intervenção
Khedr, 2010	Hemispheric stroke scale; NIHSS; mRS	o; fim da intervenção; 1º, 2º, 3º e 12º meses após
Meng, 2017	NIHSS; Barthel Index; FMA	o; fim da intervenção
Harvey, 2018	FMA UL; ARAT; WMFT	o; 1º semana; meses 1, 3 e 6 após intervenção

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Autor, Ano	Resultados
Podubecka, 2015	Melhoria significativa da mão afetada em ambos os grupos; hemisfério dominante vs hemisfério não dominante
Rose, 2014	Não se evidenciaram diferenças nos outcomes motores da extremidade superior entre os grupos LF r TMS e sham
Guan, 2017	TMS facilitou a recuperação motora pós AVC agudo, com efeito a durar até 1 ano pós intervenção
Du, 2016	Melhoria da função motora com TMS, com efeitos até 3 meses pós intervenção. Grupo 1 Hz com melhores resultados que grupo 3Hz ipsilesional
Wang, 2014	Melhoria na função motora em ambos os grupos, superior no grupo com estimulação na área M1 (vs no córtex pré motor)
Chen, 2019	Grande benefício da iTBS na função motora em fases crônicas pós AVC
Hsu, 2013	Houve melhorias significativas na função motora no grupo do iTBS comparativamente ao grupo sham
Matsuura, 2015	Grupo TMS com melhoria da função motora comparativamente ao grupo sham, com melhoria dos scores de FMA e PPT do MS
Huang, 2017	Não se verificou diferença significativa entre os dois grupos; estimulação 1 Hz contralesional sem papel na melhoria da função motora
Khedr, 2009	Melhoria da função motora mais significativa com o grupo de HF rTMS
Talelli, 2012	Não houve diferenças significativas para nenhum dos parâmetros medidos nos grupos TMS e sham
Seniów, 2012	Resultados sugerem que a supressão do cortex motor contralesional com TMS não tem efeito na neuroreabilitação da hemiparesia do MS
Conforto, 2012	Melhoria da função motora no grupo de TMS comparativamente ao grupo sham
Watanabe, 2018	Houve uma melhoria da função motora ao fim de 12 semanas nos três grupos, mais significativas nos grupos iTBS e rTMS 1 Hz
Fregni, 2006	TMS resultou em melhoria significativa da função motora na mão afetada com duração de 2 semanas, que não se verificou no grupo sham
Sasaki, 2013	Ambos os grupos, HF rTMS e LF rTMS, com melhoria da função motora, mais significativa no grupo de HF rTMS ipsilesional
Du, 2018	Ambos os grupos, HF rTMS ipsilesional e LF rTMS contralesional, melhoram a função motora numa fase precoce do AVC
Lin, 2015	A aplicação 1 Hz rTMS contralesional melhorou a mobilidade em doentes com deficit motor substancial da perna após AVC subagudo.
Sasaki, 2016	Melhoria significativa da função motora no grupo HF rTMS ipsilesional, comparativamente ao sham
Khedr, 2010	TMS traduziu uma melhoria mais significativa da função motora na avaliação após um ano da intervenção
Meng, 2017	Melhoria significativa da função motora no grupo de LF rTMS ipsilesional
Harvey, 2018	Melhoria significativa no FMA UL, quer no grupo TMS, quer no grupo sham, no entanto sem diferenças significativas entre os grupos

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Apêndice 3 - Tipo de estimulação, número de sessões e número de pulsos/sessão

Estimulação	Ensaio	Participantes			Frequência	Número Pulsos/Sessão	Número Sessões	Carga Total	Resultados
		Nº total	Masculino	Feminino					
EMTR-BF	Ludemann-Podubecka, 2015	20	13	7	1Hz	600	15	9000	Verifica-se melhoria da função motora
	Rose, 2014	9	8	1	1 Hz	1200	16	19200	Não se verifica melhoria da função motora
	Du, 2016	23	16	7	1 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Wang, 2014	30	24	6	1 Hz	600	10	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Matsuura, 2015	10	6	4	1 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Huang, 2017	18	10	8	1 Hz	900	15	13500	Não se verifica melhoria da função motora
	Khedr, 2009	12	7	5	1 Hz	900	5	4500	Verifica-se melhoria da função motora
	Seniów, 2012	20	12	8	1 Hz	1800	15	27000	Não se verifica melhoria da função motora
	Conforto, 2012	15	10	5	1 Hz	1500	10	15000	Verifica-se melhoria da função motora
	Watanabe, 2018	7	6	1	1 Hz	1200	10	12000	Verifica-se melhoria da função motora
	Fregni, 2006	10	8	2	1 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Sasaki, 2013	11	8	3	1 Hz	1800	5	9000	Verifica-se melhoria da função motora
	Du, 2018	20	18	2	1 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Lin, 2015	16	10	6	1 Hz	900	15	13500	Verifica-se melhoria da função motora
	Meng, 2017	10	9	1	1 Hz	1800	14	25200	Verifica-se melhoria da função motora
Harvey, 2017	132	88	44	1 Hz	900	18	16200	Verifica-se melhoria da função motora	
c-TBS	Talelli, 2012	12	7	5	1 Hz	600	10	6000	Não se verificou melhoria da função motora

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

EMTR-AF	Guan, 2017	21	16	5	5 Hz	1000	10	10000	Verifica-se melhoria da função motora
	Du, 2016	23	15	8	3 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Sasaki, 2013	9	6	3	10 Hz	1000	5	5000	Verifica-se melhoria da função motora
	Du, 2018	20	14	6	10 Hz	1200	5	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Sasaki, 2016	11	8	3	10 Hz	1000	10	10000	Verifica-se melhoria da função motora
	Khedr, 2010	32	15	17	3/10 Hz	750	5	3750	Verifica-se melhoria da função motora
	Khedr, 2009	12	6	6	3 Hz	900	5	4500	Verifica-se melhoria da função motora
i TBS	Chen, 2019	11	7	4	5 Hz	600	10	6000	Verifica-se melhoria da função motora
	Hsu, 2013	6	5	1	5 Hz	1200	10	1200	Verifica-se melhoria da função motora
	Talleli, 2012	13	7	6	?	600	10	600	Não se verifica melhoria da função motora
	Watanabe, 2018	8	5	3	?	600	10	600	Verifica-se melhoria da função motora

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Apêndice 4 – Resultados dos estudos (objetivo principal)

Estimulação Excitatória 166 participantes (30,7%)	EMTR-AF	128 doentes com melhoria da função motora	100% dos doentes submetidos a EMTR-AF com melhoria da função motora
	128 participantes (77,1%)	0 doentes sem melhoria da função motora	
	i TBS	25 doentes com melhoria da função motora	65,8% dos doentes submetidos a i TBS com melhoria da função motora
	38 participantes (22,9%)	13 doentes sem melhoria da função motora	34,2% dos doentes submetidos a i TBS sem melhoria da função motora
Estimulação Inibitória 375 participantes (69,3%)	EMTR-BF	316 doentes com melhoria da função motora	87% dos doentes submetidos a EMTR-BF com melhoria da função motora
	363 participantes (96,8%)	47 doentes sem melhoria da função motora	13% dos doentes submetidos a EMTR-BF sem melhoria da função motora
	c TBS	0 doentes com melhoria da função motora	100% dos doentes submetidos a c TBS sem melhoria da função motora
	12 participantes (3,2%)	12 doentes sem melhoria da função motora	

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Apêndice 5 – Caracterização dos AVCs: tipo, distribuição anatômica, tempo decorrido entre isquemia cerebral e início da intervenção EMT

Ensaio	Caraterísticas clínicas		Território afetado	Localização do AVC			Hemisfério lesado (Dir: Direito; Esq: Esquerdo)	1º Episódio	Tempo entre AVC e TMS
	Isquémico	Hemorrágico		Subcortical	Cortical	Outro			
Ludemann Pudobecka, 2015	27	13	Artéria Cerebral Média	22	9	1 desconhecido	Dir: 23 Esq: 17	Sim	≤ 6 meses
Rose, 2014	19	Critério de Exclusão	—	—	—	—	Dir: 9 Esq: 10	—	> 6 meses
Guan, 2017	42	—	Artéria Cerebral Média	42	—	—	Dir: 19 Esq: 23	—	< 1 semana
Du, 2016	69	—	Artéria Cerebral Média	45	8	16 massivos	Dir:38 Esq:31	Sim	≤ 30 dias
Wang, 2014	29	15	Artéria Cerebral Média Esquerda	26	16	—	Dir: 0 Esq: 44	Sim	3 a 12 meses
Chen, 2019	5	17	—	—	—	7 Supratentorial; 15 Infratentorial	Dir: 7 Esq: 15	Sim	≥ 6 meses
Hsu, 2013	12	—	Artéria Cerebral Média	—	—	—	Dir: 8 Esq: 4	Sim	2 a 4 semanas
Matssura, 2015	20	—	—	20	—	—	Dir: 10 Esq: 10	Sim	≤ 30 dias
Huang, 2017	25	13	—	28	10	—	Dir: 17 Esq:21	Sim	10 a 90 dias
Khedr,2009	36	—	Artéria Cerebral Média	17	19	—	Dir: 23 Esq: 13	—	7 a 20 dias
Talleli, 2013	49	—	—	23	26	—	Dir: 24 Esq: 25	Sim	≥ 1 ano

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Seniów, 2012	35	5	—	26		14 estruturas profundas	Dir: 23 Esq:17	Sim	≤ 3 meses
Conforto, 2012	30	—	Artéria Carótida Interna	16	14	—	Dir: 15 Esq: 15	—	5 a 45 dias
Watanabe, 2017	21	—	Artéria Cerebral Média	21	—	—	Dir: 12 Esq: 9	—	≤ 7 dias
Fregni, 2006	15	—	—	13	2	—	Dir: 3 Esq: 12	—	≥ 1ano
Sasaki, 2013	13	16	Artéria Cerebral Média	29	—	—	Dir: 13 Esq: 16	—	≤ 30 dias
Du, 2018	60	Critério de Exclusão	Artéria Cerebral Média	46	2	11 Cortical e Subcortical	Dir:27 Esq: 33	Sim	≤ 2 semanas
Lin, 2015	22	10	—	24	8	—	Dir: 15 Esq: 17	Sim	10 a 90 dias
Sasaki, 2016	11	10	—	21	—	—	Dir: 9 Esq: 12	—	< 28 dias
Khedr, 2010	48	—	Artéria Cerebral Média	35	13	—	Dir: 21 Esq: 27	—	5 a 15 dias
Meng, 2017	20	Critério de Exclusão	Artéria Carótida Interna	—	20	—	—	Sim	—
Harvey, 2017	157	42	—	87	47	33 Cortical e Subcortical 32 Tronco Cerebral	Dir: 94 Dominante:178	—	3 a 12 meses

Apêndice 6 – Défices motores basais dos participantes

Ensaio	Estado basal dos participantes			
	Observações	Grupos EMT real	Grupo EMT sham	
Pudobecka, 2015	Défices motores e/ou sensoriais leves a moderados de uma mão	MRS = 3,4 NIHSS = 4,5 MMS = 24,7 BDI = 9,6 BMRC = 3,0 SIS = 16,9	MRS = 3,3 NIHSS = 4,1 MMS = 27,0 BDI = 9,2 BMRC = 2,9 SIS = 17,7	
Rose, 2014	Amplitude dos movimentos passivos do membro superior parético dentro dos limites funcionais; Avaliação do subcomponente ombro/cotovelo da escala FMA UL entre 15 e 24	FMA UL = 340,7 ± 11,6	FMA UL = 37,5 ± 7,0	
Guan, 2017	—	NIHSS = 6,9 ± 2,7 BI = 59,3 ± 10,5 m RS = 3,6 ± 0,5 FMA UL = 37,4 ± 9,8 FMA LL = 24,2 ± 3,5	NIHSS = 6,2 ± 1,2 BI = 65,3 ± 8,9 m RS = 3,4 ± 0,5 FMA UL = 40,9 ± 8,9 FMA LL = 25,6 ± 2,7	
Du, 2016	—	Grupo 3 Hz FMA UL = 25,91 ± 17,17 FMA LL = 15,22 ± 5,37 MRC UL = 3 (0-4) MRC LL = 3 (2-3) NIHSS = 7 (5-11) BI = 52,39 ± 20,16 m RS = 4 (3-4)	Grupo 1 Hz FMA UL = 26,04 ± 14,59 FMA LL = 15,43 ± 4,22 MRC UL = 3 (0-4) MRC LL = 4 (3-4) NIHSS = 6 (4-8) BI = 55,43 ± 22,41 m RS = 4 (3-4)	FMA UL = 22,52 ± 13,28 FMA LL = 14,48 ± 5,38 MRC UL = 1 (0-4) MRC LL = 3 (2-3) NIHSS = 9 (6-11) BI = 43,48 ± 23,43 m RS = 4 (3-4)
Wang, 2014	Estadio precoce na escala de Brunnstrom (I – IV)	Grupo c M1 NIHSS = 13,56 ± 4,8 Br stage próxima = 3 (2,5) Br stage distal = 3 (2,75)	Grupo c PM1 NIHSS = 13,00 ± 3,59 Br stage proximal = 3 (1) Br stage distal = 3 (2,25)	NIHSS = 12,56 ± 5,41 Br stage proximal = 3 (2) Br stage distal = 2,5 (2,25)
Chen, 2019	—	MMSE = 26,9 ± 3,4 NIHSS = 3,7 ± 2,5	MMSE = 23,8 ± 7,3 5,9 ± 5,6	
Hsu, 2013	Paresia da mão leve a moderada; NIHSS score motor do braço = 1-3/4	NIHSS = 6,1 ± 1,3 m RS = 3,2 ± 0,4 FMA UL = 35,8 ± 11,8 ARAT = 17,6 ± 12,5 MRC = 2,2 ± 0,8	NIHSS = 5,2 ± 1,2 m RS = 3,2 ± 0,4 FMA UL = 37,0 ± 12,4 ARAT = 14,3 ± 7,2 MRC = 2,0 ± 0,6	

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Matsuura, 2015	Défice motor numa mão leve a moderado com score ≤ 63 pontos na escala FMA e extensão do pulso até 20°	FMA UL $50,0 \pm 10,7$		$50,8 \pm 11,6$	
Huang, 2017	Défices substanciais/severos do membro inferior e incapacidade de completar o teste TUG em 2 minutos	NIHSS = $9,7 \pm 5,3$ m RS = $4,6 \pm 0,5$ MMT do quadrícipite parético = $1,6 \pm 1,2$ Br stage da perna parética = $2,7 \pm 1,0$		NIHSS = $10,8 \pm 5,3$ m RS = $4,7 \pm 0,5$ MMT do quadrícipite parético = $1,8 \pm 1,3$ Br stage da perna parética = $2,9 \pm 1,0$	
Khedr, 2009	—	Grupo 3 Hz Hand Grip = $1,1 \pm 1,0$ NIHSS = $13,3 \pm 5,1$ BI = $46,3 \pm 19,4$ Pegboard Taks(seg) = $86,5 \pm 33,2$ Keyboard Tapping (n°/min) = $25,3 \pm 14,4$	Grupo 1 Hz Hand Grip = $1,1 \pm 1,1$ NIHSS = $13,5 \pm 4,3$ BI = $46,2 \pm 13,5$ Pegboard Taks(seg) = $86,3 \pm 64,2$ Keyboard Tapping (n°/min) = $25,6 \pm 10,9$	Hand Grip = $1,1 \pm 1,4$ NIHSS = $13,4 \pm 4,0$ BI = $46,2 \pm 26,2$ Pegboard Taks(seg) = $86,7 \pm 52,4$ Keyboard Tapping (n°/min) = $25,5 \pm 12,1$	
Talleli, 2012	Fraqueza da mão lesada leve a moderada, definida como força de grasp $\geq 5\%$ da mão não afetada, extensão preservada do pulso ($\geq 20^\circ$), score baseline ghole Peg Test $\leq 70\%$ da mão não afetada	Grupo c TBS BI = $18,3 \pm 2$ NIHSS = $3,1 \pm 1,9$ ARAT = $36,5 \pm 11,9$ RASP: Light touch = $58,3\%$ Discrimination = $13,2 \pm 4,5$ 9HPT = $0,14 \pm 0,16$ JTT = $43 \pm 17,6$ Grasp = $0,47 \pm 0,24$ Pinch grip = $0,6 \pm 0,3$	Grupo i TBS BI = $18,8 \pm 2,1$ NIHSS = $3,5 \pm 1,4$ ARAT = $45,1 \pm 11,4$ RASP: Light touch = $84,6\%$ Discrimination = $15,1 \pm 2,5$ 9HPT = $0,32 \pm 0,22$ JTT = $63,8 \pm 20,7$ Grasp = $0,55 \pm 0,22$ Pinch grip = $0,62 \pm 0,26$	c Sham BI = $18,3 \pm 2$ NIHSS = $4,2 \pm 1,7$ ARAT = $36,7 \pm 13,4$ RASP: Light touch = 75% Discrimination = $13,7 \pm 4,1$ 9HPT = $0,23 \pm 0,26$ JTT = $47,2 \pm 30,6$ Grasp = $0,49 \pm 0,27$ Pinch grip = $0,55 \pm 0,24$	i Sham BI = $18,8 \pm 1,6$ NIHSS = $4,2 \pm 1,3$ ARAT = $42 \pm 10,6$ RASP: Light touch = $66,7\%$ Discrimination = $14,9 \pm 1,9$ 9HPT = $0,27 \pm 0,29$ JTT = $55,1 \pm 24,3$ Grasp = $0,55 \pm 0,21$ Pinch grip = $0,57 \pm 0,19$
Seniów, 2012	Paresia moderada da extremidade superior afetada com um score motor de NIHSS entre 1 e 3	m RS = 3 BI = 15		m RS = 3,3 BI = 13,7	
Conforto 2012	Paresia da mão afetada leve a severa	NIHSS = 5 MAS = 0 JTT = $40,7 \pm 35,7$ Pinch force = $0,29 \pm 0,23$ FMA UL = 108 m RS = 3		NIHSS = 5 MAS = 0 JTT = $44,4 \pm 39,4$ Pinch force = $0,29 \pm 0,27$ FMA UL = 102 m RS = 3	

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Watanabe, 2018	Estadio da escala de Brunnstrom I – III e score MAS entre 0 e 2 no membro superior afetado	Grupo i TBS NIHSS = 5,5 Br (braço) = 3 Br (mão) = 3 FMA UL = 14 SIAS UL = 5	Grupo 1Hz NIHSS = 6 Br (braço) = 3 Br (mão) = 3 FMA UL = 8 SIAS UL = 3	NIHSS = 7,5 Br (braço) = 3 Br (mão) = 2 FMA UL = 2,5 SIAS UL = 1,5
Fregni, 2016	Défice motor leve a moderado	Motor strength = 4,01 ± 0,66		Motor strength = 3,20 ± 0,76
Sasaki, 2013	_____	AF r TMS NIHSS = 5,8 Br UL = 2,4 Grip strength (kg) = 4,4 Tapping Frequency (nº/seg) = 31,7	BF r TMS NIHSS = 6,1 Br UL = 2,2 Grip strength (kg) = 4,9 Tapping Frequency (nº/seg) = 20,8	NIHSS = 7 Br UL = 2,3 Grip strength (kg) = 7,9 Tapping Frequency (nº/seg) = 20,6
Du, 2018	Défice motor do membro superior, unilateral	AF r TMS NIHSS = 7 FMA UL = 29 ± 16 MRC = 3 m RC = 4	BF r TMS NIHSS = 8 FMA UL = 30 ± 17 MRC = 3 m RC = 4	NIHSS = 7 FMA UL = 26 ± 14 MRC = 2 m RC = 4
Lin, 2015	_____	m RS = 4,6 MMT quadricípite parético = 2,4 Br perna parética = 3,0		m RS = 4,6 MMT quadricípite parético = 2,5 Br perna parética = 3,2
Sasaki, 2016	_____	BRS UL = 3,1 ± 1,0 BRS LL = 3,3 ± 1,3 ABMS II = 17,5 ± 4,5 MMSE = 24,1 ± 3,3		BRS UL = 2,6 ± 1,2 BRS LL = 3,5 ± 1,6 ABMS II = 18,4 ± 4,8 MMSE = 23,0 ± 3,9
Khedr, 2010	_____	Grupo 3 Hz Hand Grip = 4,6 ± 2,1 NIHSS = 9,0 ± 4,8 m RS = 3,8 ± 0,9	Grupo 1 Hz Hand Grip = 5,06 ± 2,2 NIHSS = 10,8 ± 6,2 m RS = 4,3 ± 0,9	Hand Grip = 5,5 ± 2,3 NIHSS = 8,12 ± 2,7 m RS = 4,3 ± 0,79
Meng, 2017	_____	NIHSS = 10,85 ± 1,82 BI = 38,85 ± 4,85 FMA = 30,78 ± 7,41		NIHSS = 10,56 ± 1,75 BI = 39,56 ± 4,62 FMA = 31,85 ± 9,72
Harvey, 2018	_____	FMA UL = 34 ARAT = 27,3 WMFT = 32,1 NIHSS = 2,0		FMA UL = 35 ARAT = 30 WMFT = 29,4 NIHSS = 2,0

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

8. Anexos

Anexo 1 – Comprovativo de apresentação do poster no XI Congresso B e I n M e d



XI BeInMed
Face the challenge

XI BeInMed - Beira Interior Medical Meeting
— *Certificado*

EMITIDO POR:

MedUBI - Núcleo de Estudantes de Medicina da UBI
Faculdade de Ciências da Saúde Rua Infante D. Henrique
6200-506 Covilhã

medUBI

NOME

Adriana Luisa Pereira da Costa

QUALIDADE

Apresentação de Póster na categoria de
Investigação translacional

TEMA

PostInMed - Poster Competition powered by
Academia da Especialidade

Evento

XI BeInMed - Beira Interior Medical Meeting
17-01-2020 08:00 → 19-01-2020 13:00

Associação Portuguesa de Estudantes de Medicina
Comprovativo de Emissão de Certificado Eletrónico
Direção: L. n.º 206-C/89 e 82/823 e European Union Directive 1999/93/CE

Anexo 2 - Escalas que permitem avaliar a força/função muscular

NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

1a—Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b—Level of consciousness questions: What is your age? What is the month?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither questions correctly
1c—Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly
2—Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3—Visual	0 = No visual lost 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4—Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides
5—Motor arm Left arm Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
6—Motor leg Left leg Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7—Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs
8—Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe-to-total sensory loss
9—Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute; global aphasia
10—Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11—Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Score = 0–42	

Stroke Impact Scale

In the past week, how would you rate the strength of your leg that was most affected by your stroke?

In the past week, how difficult was it for you to think quickly?

In the past week, how often did you feel that you have nothing to look forward to?

In the past week, how difficult was it to understand what was being said to you in a conversation?

In the past 2 weeks, how difficult was it to do light household tasks/chores (eg, dust, make a bed, take out the rubbish, do the dishes)?

In the past 2 weeks, how difficult was it to walk without losing balance?

In the past 2 weeks, how difficult was it to use your hand that was most affected by your stroke, to pick up a coin?

During the past 4 weeks, how much of the time have you been limited in your social activities?

Score each statement from 1 to 5:

1 = Could not do at all;

2 = very difficult;

3 = somewhat difficult;

4 = a little difficult;

5 = not difficult at all.

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática

Fugl Meyer Scale Upper Extremity/Lower Extremity

Patient's Name _____		Patient No. _____	
Therapist's Name _____		Date _____	
UPPER EXTREMITY		LOWER EXTREMITY	
A. Shoulder/Elbow/Forearm		E. Hip/Knee/Ankle	
I. Reflex activity		I. Reflex activity	
Flexors —Biceps	<input type="checkbox"/>	Flexors —Hamstrings	<input type="checkbox"/>
—Finger flexors	<input type="checkbox"/>	—Achilles	<input type="checkbox"/>
Extensors—Triceps	<input type="checkbox"/>	Extensors—Patellar	<input type="checkbox"/>
II. a. Flexor synergy		II. a. Flexor synergy	
Shoulder—Retraction	<input type="checkbox"/>	Hip —Flexion	<input type="checkbox"/>
—Elevation	<input type="checkbox"/>	Knee—Flexion	<input type="checkbox"/>
—Abduction	<input type="checkbox"/>	Ankle—Dorsiflexion	<input type="checkbox"/>
—Outward rotation	<input type="checkbox"/>	b. Extensor synergy	
Elbow —Flexion	<input type="checkbox"/>	Hip —Extension	<input type="checkbox"/>
Forearm —Supination	<input type="checkbox"/>	—Adduction	<input type="checkbox"/>
b. Extensor synergy		Knee—Extension	<input type="checkbox"/>
Shoulder—Adduction/inward rotation	<input type="checkbox"/>	Ankle—Plantar flexion	<input type="checkbox"/>
Elbow —Extension	<input type="checkbox"/>	III. Knee—Flexion	
Forearm —Pronation	<input type="checkbox"/>	Ankle—Dorsiflexion	<input type="checkbox"/>
III. Hand to lumbar spine		IV. Knee—Flexion	
Hand —Move to lumbar spine	<input type="checkbox"/>	Ankle—Dorsiflexion	<input type="checkbox"/>
Shoulder —Flexion 0°–90°	<input type="checkbox"/>	V. Normal reflex activity	
Elbow 90° —Pronation/supination	<input type="checkbox"/>	Flexors —Hamstrings	<input type="checkbox"/>
IV. Shoulder —Abduction 0°–90°		—Achilles	<input type="checkbox"/>
—Flexion 90°–180°	<input type="checkbox"/>	Extensors—Patellar	<input type="checkbox"/>
Elbow 0° —Pronation/supination	<input type="checkbox"/>	Total—Hip/Knee/Ankle	
V. Normal reflex activity		<input type="checkbox"/>	
Total—Shoulder/Elbow/Forearm		F. Coordination/Speed	
<input type="checkbox"/>		Tremor	<input type="checkbox"/>
B. Wrist		Dysmetria	<input type="checkbox"/>
Elbow 90°—Wrist stability	<input type="checkbox"/>	Speed	<input type="checkbox"/>
Elbow 90°—Wrist flexion/extension	<input type="checkbox"/>	Total—Coordination/Speed	
Elbow 0° —Wrist stability	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elbow 0° —Wrist flexion/extension	<input type="checkbox"/>	Total Motor Score for the Lower Extremity	
Circumduction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total—Wrist		G. Balance	
<input type="checkbox"/>		Sit without support	<input type="checkbox"/>
C. Hand		Parachute reaction, nonaffected side	<input type="checkbox"/>
Fingers mass flexion	<input type="checkbox"/>	Parachute reaction, affected side	<input type="checkbox"/>
Fingers mass extension	<input type="checkbox"/>	Supported standing	<input type="checkbox"/>
Grasp a	<input type="checkbox"/>	Standing without support	<input type="checkbox"/>
Grasp b	<input type="checkbox"/>	Stand on nonaffected leg	<input type="checkbox"/>
Grasp c	<input type="checkbox"/>	Stand on affected leg	<input type="checkbox"/>
Grasp d	<input type="checkbox"/>	Total Score—Balance	
Grasp e	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total—Hand		H. Sensation	
<input type="checkbox"/>		a. Light touch	
D. Coordination/Speed		Arm	<input type="checkbox"/>
Tremor	<input type="checkbox"/>	Palm	<input type="checkbox"/>
Dysmetria	<input type="checkbox"/>	Leg	<input type="checkbox"/>
Speed	<input type="checkbox"/>	Plantar	<input type="checkbox"/>
Total—Coordination/Speed			
<input type="checkbox"/>			
Total Motor Score for the Upper Extremity			
<input type="checkbox"/>		(continued)	

b. Position				Motion/Pain	
Shoulder	<input type="checkbox"/>	Hip	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elbow	<input type="checkbox"/>		Abduction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wrist	<input type="checkbox"/>		Outward rotation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thumb (interphalangeal)	<input type="checkbox"/>		Inward rotation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hip	<input type="checkbox"/>	Knee	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knee	<input type="checkbox"/>		Extension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ankle	<input type="checkbox"/>	Ankle	Dorsiflexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Great toe	<input type="checkbox"/>		Plantar flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total Score—Sensation		Foot	Pronation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>			Supination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I. Passive Joint Motion/Joint Pain				Total Score—Passive Joint Motion/Joint Pain	
				<input type="checkbox"/>	
Shoulder	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SUMMARY	
	Abduction >90°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A. Shoulder/Elbow/Forearm	
	Outward rotation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Inward rotation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	B. Wrist	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elbow	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C. Hand	
	Extension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Forearm	Pronation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	D. Coordination/Speed	
	Supination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wrist	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Total Upper Extremity	
	Extension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fingers	Flexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E. Hip/Knee/Ankle	
	Extension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				F. Coordination/Speed	
				<input type="checkbox"/>	
				Total Lower Extremity	
				<input type="checkbox"/>	
				G. Balance	
				<input type="checkbox"/>	
				H. Sensation	
				<input type="checkbox"/>	
				I. Passive Joint Motion/Joint Pain	
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> P	
				TOTAL SCORE	
				<input type="checkbox"/>	

Prescrição terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na melhoria da função motora após um Acidente Vascular Cerebral - uma revisão sistemática