



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na reabilitação no AVC da ACM

César Adriano Moreira da Silva Pires

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Assunção Vaz-Pato

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

À minha família e aos meus amigos pelo apoio incondicional ao longo da minha vida.

Agradecimentos

À minha orientadora, a Prof. Doutora Vaz Pato, pela dedicação, empenho e persistência que foram muito para lá do dever.

Aos meus amigos de faculdade por 6 anos fantásticos e por se demonstrarem sempre disponíveis para qualquer tipo de situação e por terem dado a estes anos académicos outro significado.

Aos meus amigos de Infância (Pedro, Jimmy, Milheiro e Gil) por todos os momentos que passamos e por todo o apoio demonstrado.

À Joana Pedrosa por todas as lamúrias que aturou e por ser uma pessoa insubstituível.

Ao Miguel Silva por estar sempre presente e por toda a ajuda que deu e continua a dar. Se este ano está a ser mais fácil de lidar, sem dúvida que é pelos esforços dele e da Leonor Leão.

Ao meu irmão por ser o meu melhor amigo e uma segunda figura paternal.

Aos meus pais por me apoiarem incondicionalmente e a quem devo tudo o que tenho e sou.

Resumo

A Estimulação Magnética Transcraniana baseia-se no princípio da indução electromagnética que consiste na criação de uma corrente electromagnética (através de uma bobina) e, por sua vez, na indução de uma corrente eléctrica fraca numa região cerebral desejada. A bobina é colocada na cabeça, o campo magnético resultante passa através do crânio e induz um campo eléctrico no córtex subjacente: o efeito é estimular a actividade neuronal e mudar a excitação/organização dos "disparos" neuronais na região estimulada. Demonstrada pela primeira vez em 1985 pela equipa de Baker tem sido usada quer na estimulação nervosa periférica quer no tecido cerebral, sendo vista como possível método de tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas, assim como uma técnica versátil podendo ser utilizada em conjunto com métodos complementares de diagnóstico.

Os usos e métodos de utilização da EMT ainda estão a ser investigados, pelo que há alguma incongruência no que toca a resultados, principalmente a nível da vascularização cerebral e na recuperação de tecidos aquando de um acidente vascular cerebral. Portanto o objectivo desta monografia será avaliar, através de revisão bibliográfica, os efeitos deste método na recuperação de funções em caso de eventos cerebrovasculares da Artéria Cerebral Média. Para tal, ir-se-á aprofundar e rever os vários métodos de tratamento dos mesmos e de recuperação/reparação neuronal nesses casos, as várias técnicas de utilização das EMT, descrever o seu uso em pacientes vítimas de acidentes vasculares cerebrais e comparar com as técnicas de recuperação neuronal já existentes.

Palavras-chave

AVC; Artéria Cerebra Média; Estimulação Magnética Transcraniana; Reabilitação.

Abstract

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is based on the principle of electromagnetic induction which is the creation of an electromagnetic current (through a coil), and in turn, the induction of a weak electric current in a desired region of the brain. The coil is placed on the head, the resulting magnetic field passes through the skull and induces an electric field in the underlying cortex: the effect is to stimulate neuronal activity and change the excitation/organization of neurons in the stimulated region. Firstly demonstrated in 1985 by Baker team, it has been used both in peripheral nerve stimulation and brain tissue, and can be seen as a method of treating psychiatric and neurological disorders, as well as a versatile technique that may be used in conjunction with other diagnostic procedures.

The uses and methods of use of Transcranial Magnetic Stimulation are still under investigation. So there is some inconsistency when it comes to results, especially at the level of cerebral vascularization and tissue recovery during a stroke. Therefore the aim of this review is to evaluate, through literature review, the effects of this method on the recovery of functions in case of strokes Middle Cerebral Artery. To this end, it will go further and review the various methods of treatment of stroke and neuronal recovery/repair, the various TMS protocols, describe its use in patients who have suffered strokes and compare it with existing other neuronal recovery techniques.

Keywords

Stroke; Middle Cerebral Artery; Transcranial Magnetic Stimulation; Rehabilitation.

Índice

| | |
|---|----|
| Introdução | 1 |
| AVC | 3 |
| Artéria Cerebral Média | 5 |
| Estimulação Magnética Transcraniana | 9 |
| Objectivos | 11 |
| Métodos | 11 |
| Reabilitação Cognitiva no Pós-AVC | 13 |
| Reabilitação da Linguagem | 13 |
| Reabilitação da Atenção | 19 |
| Reabilitação da Memória | 22 |
| Reabilitação Motora no Pós-AVC | 23 |
| Abordagens de Reabilitação Motora Actuais | 23 |
| EMTr na Reabilitação Motora | 24 |
| Conclusões | 29 |
| Local de Estimulação | 29 |
| Grupo Controlo/Placebo | 29 |
| Protocolo/Método de Estimulação | 30 |
| Fases do Pós-AVC | 31 |
| Seguimento | 31 |
| Bibliografia | 33 |

Lista de Figuras

| | |
|---------------|---|
| Figura 1..... | 6 |
|---------------|---|

Lista de Tabelas

| | |
|---------------|----|
| Tabela 1..... | 6 |
| Tabela 2..... | 14 |
| Tabela 3..... | 25 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-------|--|
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| ACM | Artéria Cerebral Média |
| EMTr | Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva |
| EMT | Estimulação Magnética Transcraniana |
| RMf | Ressonância Magnética funcional |
| PET | Tomografia Emitida por Positrões |
| PT | Pars Triangularis |
| EEG | Electroencefalograma |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| DM | Diabetes Mellitus |
| AIT | Acidente Isquémico Transitório |
| tPA | Activador do Plasminogénio tecidual |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TBS | Theta Burst Stimulation |
| iTBS | Theta Burst Stimulation ininterrupto |
| cTBS | Theta Burst Stimulation Contínuo |
| FDA | Food and Drug Administration |
| PME | Potenciais Motores Evocados |
| BNT | Boston Naming Test |
| BDEA | Boston Diagnostic Aphasia Exam |
| TF | Terapia de Fala |
| J-WAB | Japanese-Western Aphasia Battery |
| NI | Nomeação de Imagem |
| AAT | Aachen Aphasia Test |
| BIT | Behavioral Inattention Test |
| JTHF | Jebsen-Taylor Hand Function test |
| HG | Hang Grip |
| FM | Fugl-Meyer assessment |
| ARAT | Action Research Arm Test |
| PPT | Purdue Pegboard Test |
| BIS | Barthel Index Scale |
| MRC | Medical Research Council scale |
| MRs | Modified Ranking score |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale |
| FT | Finger Tapping |
| PA | Pinch Acceleration |
| BBT | Box and Block Test |
| ASMI | Arm Score of Motricity Index |
| LSMI | Leg Score of Motricity Index |
| WMFT | Wolf Motor Function Test |
| FAC | Functional Ambulatory Category |
| RGM | Reach to Grasp Movement |
| ASS | Ashworth Spasticity Scale |
| Hz | Hertz |

Introdução

À medida que a medicina evoluiu, os primeiros passos visaram a prevenção e cura de doenças de carácter agudo e/ou infeccioso. Como resultado, verificou-se uma diminuição acentuada da prevalência das mesmas, o que se traduziu num aumento da esperança média de vida. Isso, aliado ao facto de o ser humano, no decorrer do último século, ter evoluído no sentido de melhorar a qualidade de vida e a privilegiar o conforto e, por conseguinte, o sedentarismo, levou a um aumento acentuado na prevalência de doenças de carácter crónico e de predomínio cardiovascular.

Consequentemente, as complicações que advêm de tais doenças tornaram-se um verdadeiro desafio para a medicina actual, uma vez que o objectivo primordial se baseia muito mais na prevenção do que na cura. O maior problema é que, apesar dessas doenças serem por si só debilitantes, facilitam o aparecimento de outras patologias e eventos. Uma das complicações mais comuns associadas a doenças crónicas, assim como uma das maiores causas de morte no mundo são os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC).

O primeiro e mais importante passo na prevenção de um AVC é evitar e controlar os vários factores de risco modificáveis. Há vários factores que contribuem para o desenvolvimento de AVCs que podem ser avertidos e controlados (peso, alimentação, actividade diária, etc.) mas um factor que é invariável é a idade. Um dos pilares da medicina moderna deveria ser a divulgação da informação de maneira a educar a população para se poder prevenir e minimizar os factores de risco em questão. No entanto, a prevalência do AVC, apesar de estar a diminuir comparativamente desde há quase 20 anos atrás, continua a ser elevada e a maior preocupação em doentes que são vítimas de um AVC são as consequências de dito evento. A gravidade e extensão de tais consequências dependem de vários factores como o tempo de identificação, tempo de reacção da equipa médica e, o factor menos controlável e previsível, a localização e extensão do AVC.

AVC

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, um AVC é definido como uma interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, durante um mínimo de 24 horas. A ausência de fluxo traduz-se numa diminuição ou supressão do fornecimento de oxigénio e nutrientes para o tecido cerebral levando a isquémia e, se não for revertido, a necrose, responsável por dano permanente do tecido cerebral.

Há dois tipos principais de AVCs. O *AVC Isquémico* representa cerca de 87% de todos os AVCs (1) e ocorre quando um vaso sanguíneo que fornece sangue ao cérebro é obstruído. Este fenómeno pode ocorrer através da formação de um coágulo numa artéria estreita - *AVC isquémico trombótico* - ou pelo desprendimento e transporte de um coágulo originário de uma artéria cerebral de grande calibre ou de outra parte do corpo - *AVC isquémico embólico*.

O *AVC Hemorrágico* ocorre quando há ruptura da parede de um vaso sanguíneo cerebral com extravasamento do sangue por vezes provocando um aumento da pressão intracraniana. As hemorragias cerebrais podem ser causadas por várias patologias, incluindo pressão arterial elevada e pontos frágeis das paredes dos vasos (aneurismas).

Embora muitos fatores de risco estejam fora do controlo clínico, vários podem ser prevenidos através de uma nutrição adequada, estilo de vida saudável e cuidados médicos.

Vários estudos comprovaram que a HTA é, sem sombra de dúvida, a principal causa de AVC e o mais importante factor de risco controlável na população ocidental (2). Igualmente estudado e comprovado, os pacientes com DM são mais susceptíveis de sofrer um AVC [2]. Fibrilhação auricular, obesidade, consumo tabágico, doença arterial periférica, hipercolesterolemia e abuso de álcool/substâncias são exemplos de outros factores modificáveis importantes (2).

No entanto, há factores de risco invariáveis e que estão fora do alcance do controlo médico. Qualquer pessoa, independentemente da idade, pode sofrer um AVC, contudo, a probabilidade duplica, aproximadamente, a cada década de vida depois dos 55 anos, sendo mais comum nos idosos (> 65 anos) (2). Antecedentes familiares de AVC, antecedentes pessoais de Acidente Isquémico Transitório (AIT), ser do sexo masculino e afro-americano são outros factores de risco não modificáveis.

Os sintomas de um AVC variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo, assim como da área vascular afectada. Na maioria das vezes, os sintomas aparecem subitamente e sem aviso; noutros casos são intermitentes entre o primeiro e segundo dia; nalguns casos estão mesmo ausentes podendo um AVC passar despercebido. Os sintomas mais comuns incluem diminuição da força, perda de equilíbrio e de coordenação, alterações da fala e da visão, tonturas, parésia ou paralisia, cefaleias (podendo ser ténues ou graves) e confusão. Os sintomas costumam ser mais graves no início do episódio, mas nalguns casos, podem-se ir agravando lentamente ao longo de algumas horas (3).

O cérebro é um órgão extremamente complexo, responsável pela manutenção e controlo de inúmeras funções corporais. Assim, o resultado de um AVC depende da região afectada e da extensão da lesão. Um AVC de pequena dimensão, dependendo da sua localização, poderá ter repercussões leves ou muito graves, ao passo que um AVC extenso terá sempre repercussões graves, podendo mesmo provocar a morte. Tendo em conta que um hemisfério cerebral controla o hemicorpo oposto, um AVC num hemisfério irá provocar lesões neurológicas no lado corporal contralateral (i.e. uma lesão no hemisfério esquerdo irá afectar o lado direito do corpo e vice-versa, excepto a nível cerebeloso e nalguns feixes medulares). De referir, também, que os hemisférios desempenham funções mais ou menos específicas: o lado esquerdo do cérebro contém regiões envolvidas na fala e linguagem (área de Broca e de Wernicke), no cálculo preciso e memória. O lado direito, por outro lado, desempenha um papel no processamento emocional e auditivo, no julgamento e nas habilidades espaciais e artísticas. No entanto, todas estas acções envolvem, em certo grau, ambos os hemisférios. Portanto, para além das alterações neurológicas do hemicorpo contralateral, uma lesão do hemisfério esquerdo poderá manifestar-se por défices de fala/linguagem, comportamento lento e cauteloso e perda de memória. Por sua vez, uma lesão do hemisfério direito poderá manifestar-se através de alterações das capacidades espaciais (distância, tamanho, posição), heminegligência esquerda, comportamento impulsivo e perda de memória de curto prazo. (4) para além de alterações visuais presentes por alteração das radiações ópticas em ambos os hemisférios.

Um acidente vascular cerebral é uma emergência médica. O tratamento imediato é crucial e uma acção precoce pode minimizar danos cerebrais e potenciais sequelas. Para o tratamento emergente de um AVC isquémico, o activador do plasminogénio tecidual (tPA; um anticoagulante potente) é o mais indicado, melhorando a probabilidade de recuperação se administrado até 3 a 4,5 horas após o início do AVC (3,4). Caso o tPA não esteja disponível ou esteja contra-indicado, a administração de Ácido Acetilsalicílico está indicada até 48 horas após o início do evento (4). Dependendo da gravidade do episódio e do estado do paciente, poder-se-á recorrer a métodos cirúrgicos para remoção do coágulo através da inserção de um catéter. No AVC hemorrágico o tratamento emergente passa por determinar a causa da hemorragia, contê-la, diminuir a pressão intracraniana e reparar o vaso afectado.

Quarenta por cento dos pacientes vítimas de AVC ficam com limitações funcionais moderadas e 15% a 30% com incapacidades graves (5). Isto traduz-se em limitações graves na qualidade de vida dos pacientes e numa redução das capacidade de realização de actividades básicas no quotidiano. Para obviar a essas limitações os doentes são encaminhados para processo de fisioterapia / reabilitação. A reabilitação não tem o intuito de reverter as sequelas do AVC, mas sim de minimizar as consequências, reconstruindo a força, capacidade e confiança de maneira a que o indivíduo reaprenda e redefina a forma como vive, para que possa continuar a desempenhar as actividades de vida diárias e ter qualidade de vida minimamente aceitável. No entanto, muitas vezes, a sua eficácia é limitada.

Artéria Cerebral Média

A Artéria Cerebral Média (ACM) não só é o vaso mais afectado por eventos cardiovasculares como também é a maior artéria que irriga o cérebro. É a fonte principal de fornecimento vascular para os hemisférios: irriga praticamente toda a superfície do cérebro, bem como as porções laterais dos lobos frontais e parietais, as porções anterior e lateral dos lobos temporais, quase todos os núcleos da base e as cápsulas interna e externa (6). O prognóstico de um AVC do território total irrigado pela ACM é muito reservado (7).

Por isso, não é de surpreender que um evento vascular cerebral deste vaso se traduza numa panóplia de sequelas (neurológicas e, menos comumente, psiquiátricas), pelo que perceber a relação da localização e extensão do AVC com os vários défices e respectiva gravidade tem sido alvo de investigação constante nos últimos anos, tendo-se incidido também na correlação de défices específicos e na selectividade de reabilitação (Fisiatria e/ou Fisioterapia) assim como no uso de terapia anti-trombótica emergente (8).

A ACM, resultante da ramificação da Artéria Carótida Interna, divide-se em dois grandes ramos: o ramo superior e o ramo inferior (Fig.1). O ramo superior fornece as áreas rolândicas e pré-rolândicas, enquanto que o ramo inferior fornece os lobos parietal e temporal, assim como os núcleos da base. Nos AVCs isquémicos, a oclusão é mais frequente no tronco da artéria cerebral média, antes da ramificação. No entanto, um bloqueio isolado de um dos ramos também é possível. Na Tabela 1 estão descritas as sequelas mais comuns de um AVC da artéria cerebral média, fazendo a distinção entre as repercussões de acordo com o ramo e hemisfério afectado (9).

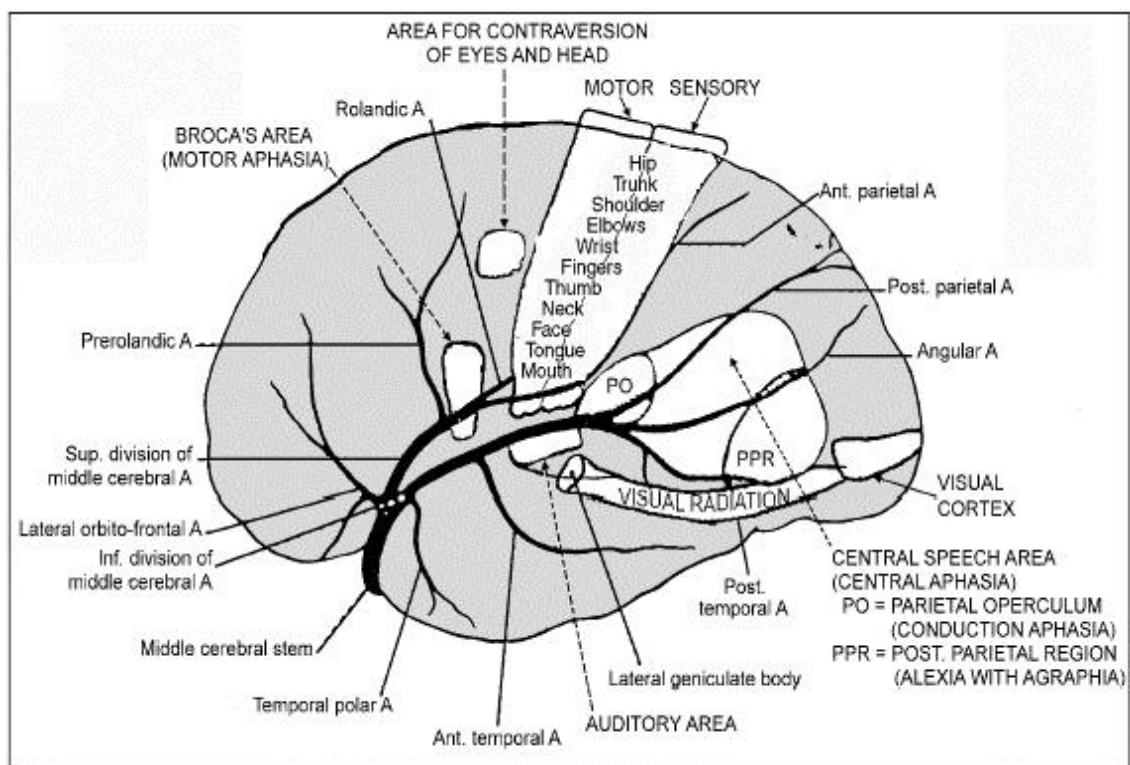


Figura 1 Distribuição da Artéria Cerebral Média (9)

Tabela 1 Sequelas mais frequentes após um AVC da ACM (9)

| Ramo Hemisfério | Superior | Inferior |
|-----------------------|--|---|
| Esquerdo | Afasia Global que, gradualmente, evolui para Afasia de Broca | Afasia de Wernicke |
| Direito | - Apraxia Construtiva; - Apraxia da fala | -Heminegligência Contralateral |
| Esquerdo e/ou Direito | - Défices motores e sensoriais no Hemicorpo Contralateral; - Inicialmente, diminuição do tónus muscular que, gradualmente, evolui para espasticidade. | - Quadrantanopia Superior ou Hemianópsia Homónima |

A avaliação da extensão das lesões provocadas pelo AVC assim como o tratamento da fase aguda e complicações imediatas é fundamental. No entanto, apesar de todos os esforços, muitas vezes o tratamento da fase aguda não reverte potenciais lesões provocadas pelo AVC, pelo que, eventualmente, a intervenção médica precisa de se fazer no domínio da reabilitação. Por conseguinte, têm que ser definidos critérios e objectivos para se poder elaborar o plano de reabilitação, quer na fase aguda quer na fase crónica, tendo sempre em mente uma boa gestão dos recursos utilizados. De realçar, no entanto, que a fase aguda é, logicamente, mais dispendiosa e mais intensa do que a reabilitação na fase subaguda e crónica, pelo que têm que existir critérios bem definidos para a admissão à reabilitação

aguda, nomeadamente: potencial para a melhoria funcional significativa; um plano de alta realista e segura com condições de suporte (domiciliares e familiares) que permita a reinserção na comunidade; e, idealmente, vontade e possibilidade de participar em 3 horas de terapia por dia. As pessoas que precisam de cuidados continuados (e com sequelas graves) deveriam ser instaladas num lar especializado ou num hospital de cuidados agudos (a longo prazo). As pessoas com sequelas menos graves/menos debilitantes são acompanhadas em ambulatório, continuando, não obstante, com terapia de reabilitação continuada e regular, de intensidade máxima até se atingir um patamar pré-definido, revendo o plano quando os objectivos iniciais forem alcançados.

Portanto, apesar do tratamento e reabilitação da fase aguda estarem a ser feitos através da fisioterapia com resultados satisfatórios, há necessidade de tentar atingir a excelência nesta situação. Como tal, esta revisão basear-se-á em resultados de projectos de investigação de pacientes com sequelas pós-AVC da cerebral média e na reabilitação dos mesmos, através de uma técnica cujo conhecimento e potencial ainda se encontram em estudo neste aspecto mas já com aprovação da FDA para aplicação noutras patologias.

Estimulação Magnética Transcraniana

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), introduzida em 1985 por Anthony Barker, é um método não invasivo (e indolor) que emprega o princípio de indução electromagnética, descoberta por Michael Faraday em 1838 (10). Faraday mostrou que, quando uma corrente eléctrica é transportada através de um fio, gera um campo magnético variável no tempo e que, se um segundo fio for colocado nas proximidades do primeiro fio, o campo magnético induz um fluxo de corrente eléctrica. Na EMTr, o “primeiro fio” é a bobina estimulante e o “segundo fio” é uma região-alvo no cérebro (11).

Nesta técnica, uma bobina, ligada a um condensador através de um circuito eléctrico, é posicionada tangencialmente sobre o couro cabeludo. Quando o circuito é ligado, um pulso de corrente passa rapidamente pela bobina. Seguidamente, a corrente é desligada. Essa mudança rápida na intensidade do campo eléctrico provoca a indução de um campo magnético, cujo fluxo é perpendicular à bobina. Esse fluxo atravessa o crânio e provoca, por sua vez, a indução de um novo campo eléctrico no córtex subjacente. Desta maneira, é possível estimular a actividade neural e alterar a excitabilidade e organização dos impulsos neurais da região estimulada (10,11). A aplicação desta técnica pode fornecer informação sobre a excitabilidade do córtex motor, a integridade funcional de estruturas intracorticais assim como a condutibilidade das fibras neurais. As descobertas nestes estudos facilitam e facultam a localização e/ou distinção de lesões do Sistema Nervoso Central (SNC) (12). Há várias técnicas de EMTr e, dependendo dos objectivos, podem ser aplicadas com intensidades variáveis. A escolha dos parâmetros de estimulação determina se os efeitos são excitatórios ou inibitórios dependendo de três grandes factores: intensidade, frequência e duração da estimulação (11-14). Por exemplo, dois pulsos individuais, separados por menos de 5 milissegundos, produzem inibição cortical, enquanto que dois pulsos separados por um intervalo entre 10 e 30 milissegundos produzem excitação (ou “facilitação”) cortical. Ou seja, pulsos de baixa frequência (<5 Hz) são caracterizados por diminuição da excitabilidade cortical, ao passo que pulsos de alta frequência (≥ 5 Hz) demonstraram que provocam um aumento da excitabilidade. No entanto, pulsos de alta frequência produzem um efeito de curta duração ao passo que os de baixa frequência são de longa duração (13,14).

Um novo protocolo de EMTr, a *theta burst stimulation* (TBS), que consiste em três pulsos seguidos de 50 Hz entregues muito rapidamente (ao oposto do que acontece com EMTr padrão que consiste em pulsos únicos transmitidos repetidamente ao longo de uma unidade de tempo). Estes pulsos podem ser ininterruptos (iTBS, que corresponde a um aumento da excitabilidade cortical) ou intermitentes (cTBS, que corresponde a uma diminuição da excitabilidade cortical), com duração de efeito até 60 minutos nos métodos mais intensos de TBS (11,13).

Uma característica importante a referir neste método é o efeito estimulante deste método que, apesar de ser máximo na região cortical directamente por baixo da bobina,

também tem efeito nas áreas subjacentes ao córtex afectado. Por conseguinte, após a administração de um estímulo, poder-se-ão registar 3 efeitos: alteração da excitabilidade da região alvo; das áreas imediatamente subjacente ao córtex; e das áreas corticais conectadas ao córtex. Estas são considerações importantes a ter em conta, de forma a prevenir interpretações erróneas dos achados (11).

A EMTr, se aplicada com intensidade suficiente sobre o córtex, pode induzir actividade muscular (medida como potenciais motores evocados - PME) no lado contralateral, o que permite tirar conclusões sobre a integridade cortical e avaliar o papel das áreas não danificadas do córtex motor na recuperação da função. A EMTr pode, também, modificar o processamento cerebral, sensorial ou cognitivo. Desta forma, o efeito desta técnica sobre o desempenho torna-a uma importante ferramenta na investigação do papel fisiológico de diferentes áreas cerebrais, assim como na investigação do uso e avaliação desta técnica na neuro-reabilitação (11,12,14). Já foi comprovada a utilidade da EMTr no diagnóstico de inúmeras doenças como AVC, epilepsia, depressão, esclerose múltipla, ansiedade, doença de Parkinson e esquizofrenia (14,15). Também foi comprovado ser um método útil (com diferentes graus de eficácia) no tratamento de depressão, AVC, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, epilepsia e distúrbios afectivos, entre outros (11,13,14,15).

A utilização da EMTr com outras técnicas também já foi documentada, principalmente tendo em conta que uma das grandes limitações desta técnica é o baixo grau de precisão espacial. No entanto, a principal característica desta técnica é a capacidade que tem em interferir com processos fisiológicos no SNC, de forma não invasiva. Assim, a integração desta técnica com outras técnicas de diagnóstico, nomeadamente o Electroencefalograma (EEG), a Tomografia por emissão de positrões (PET) e Ressonância Magnética funcional (RMf), permite a recolha de informação funcional e anatómica (11,12).

De notar, também, que o procedimento da aplicação da EMTr é considerado bastante seguro. Em 1996 foram estipuladas normas de segurança na utilização desta técnica, em que valores de intensidade máxima foram definidos para diferentes técnicas da EMTr. Foram também enumeradas as contra-indicações para o uso desta técnica, dentro das quais se destacam Hipertensão intracraniana, Cardiopatia Grave, medicação tricíclica, fármacos que diminuem o limiar de crises epiléticas, epilepsia e gestação (16).

No entanto, raramente foram registados efeitos adversos e, quando o são, são relativamente ligeiros e benignos, sendo o mais frequente a cefaleia, e nunca foram registadas lesões neurais aquando das experiências (12).

Objectivos

Este trabalho pretende esclarecer a eficácia e utilidade clínica da EMTr na reabilitação de pacientes vítimas de AVC da ACM como método terapêutico único ou co-adjuvante a outras terapêuticas.

Métodos

Para a elaboração desta revisão procedeu-se a uma análise e compilação da informação actualmente existente sobre a EMTr como método terapêutico específico na reabilitação do AVC da ACM. Para o método de recolha foram utilizados os motores de busca *PubMed*, *Medscape* e *American Heart Association* pela credibilidade, amplo espectro de informação e impacto na comunidade científica.

Devido ao amplo volume de entradas, esta revisão limitou-se ao estudo e avaliação das investigações documentadas nos últimos cinco anos.

Palavras-Chave

Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr); Artéria Cerebral Média (ACM); Acidente Vascular Cerebral (AVC); Reabilitação.

Reabilitação Cognitiva nos Pós-AVC

A disfunção Cognitiva após lesão cerebral constitui uma das maiores causas de incapacidade a nível mundial, tem um enorme impacto nas vidas dos indivíduos afectados e representa um problema de saúde pública [10]. Portanto, o estudo e reabilitação de distúrbios da função cognitiva relacionados com linguagem, atenção e memória representa uma área clinicamente importante e promissora. Com a crescente informação nos campos da neurociência cognitiva, a combinação de diferentes técnicas e metodologias rendeu uma nova abordagem interdisciplinar, com um interesse crescendo por técnicas de estimulação não-invasivas, nomeadamente a Estimulação Magnética Transcraniana.

Reabilitação na Linguagem

A afasia é definida como um compromisso da linguagem, que pode afectar a produção e/ou a compreensão da fala, assim como a capacidade de ler ou escrever. É uma consequência da danificação de uma área complexa e amplamente distribuída que envolve as áreas frontotemporais do hemisfério dominante [9]. É importante realçar que a Afasia é uma alteração da integridade de áreas cognitivas e não de áreas motoras, pelo que a componente motora pode estar integra e verificarem-se alterações na linguagem (17). Esta condição patológica é uma das complicações mais frequentes de um AVC por oclusão da ACM, verificando-se que 21-38% dos sobreviventes de um evento cardiovascular sofre de Afasia (18).

As intervenções clínicas que visam promover o processamento da fala e da comunicação através da estimulação das áreas corticais lesadas passam por dois métodos principais: Terapia da Fala e Terapia farmacológica. Dentro dos métodos menos comuns está a EMTr que, no entanto, tem tido cada vez mais protagonismo na terapia da Afasia.

Na maioria dos estudos revistos da terapêutica da Afasia pós-AVC, utilizou-se um protocolo de EMTr inibitória de baixa frequência (< 5 Hz) no Hemisfério contralateral à lesão em regiões homotópicas lesionais. A duração e tempo de administração variou entre os estudos, verificando-se um mínimo de 20 e um máximo de 40 minutos por dia durante um período mínimo de 10 e um máximo de 15 dias (19-25). Dentro desses estudos, quatro combinaram uma terapêutica de estimulação cerebral não invasiva com 45-60 minutos de terapia de fala (20,24,26). Apenas dois estudos utilizaram um protocolo excitatório de EMTr no Hemisfério Ipsilesional de modo a aumentar a excitabilidade cortical das áreas afectadas (26,27). O resultado dos vários estudos (que usaram EMTr inibitória) está resumido na tabela 2. Apesar de se verificar uma grande variabilidade no número de pacientes, nas medidas de avaliação utilizadas e no tempo e duração das estimulações, verificou-se, em todos os

estudos, uma melhoria substancial de todos os pacientes submetidos a EMTr real em comparação com os Grupos placebo e controlo.

Tabela 2: Resultados da EMTr inibitória em pacientes com Afasia pós-AVC.

| Estudo | N | Fase | Método | FU | Testes | Resultados |
|-----------------------|--------------------------|---------------------|---|------------|--------------------|---|
| Barwood et al (19) | 12 (6 Real; 6 Placebo) | Crónica | 1 Hz rTMS; 10 dias (20 minutos/dia) | 2, 8, 12 | BNT BDAE NI | Pacientes “Reais” apresentaram melhores resultados que o grupo “Placebo”; Melhorias verificaram-se até 12 Meses depois da Estimulação |
| Kakuda et al (20) | 4 | Crónica | 10 minutos de 6 Hz seguido de 20 minutos de 1 HZ rTMS; 2 Sessões de Terapia de Fala por dia (excepto 1º e último dia) | X | TF J-WAB | Todos mostraram melhorias substanciais na nomeação, repetição, escrita e compreensão auditiva; nenhum paciente apresentou deterioração de qualquer um dos parâmetros. |
| Weiduschat et al (21) | 10 (6 Real; 4 Controlo) | Sub-aguda | 1 Hz rTMS; 8-10 dias (20 minutos/dia) | X | AAT | Grupo “Real” apresentou uma melhoria substancial no AAT; Grupo Controlo não mostrou melhorias |
| Abo et al (22) | 24 | Crónica | 1 Hz rTMS; 10 dias (20 minutos/dia); 60 minutos/dia de Terapia da Fala | X | SLTA J-WAB TF | Afasia Não-fluente: Melhoria da Compreensão auditiva; Afasia Fluente: Melhoria na fala espontânea |
| Kindler et al (23) | 18 | Sub-aguda e Crónica | cTBS (3 pulsos a 30 Hz); 2 Dias, 44 segundos/dia (Real/Placebo Cross-over); | X | NI | Grupo “Real” apresentou melhorias substancialmente melhores que o Grupo “Placebo”; Pacientes na fase Sub-aguda foram os que melhor responderam |
| Thiel et al (24) | 24 (13 Real; 11 Placebo) | Sub-aguda | 10 dias; 20 minutos/dia; 40 minutos TF | X | AAT TF | Melhorias do Grupo “Real” foram mais substanciais que Grupo “Placebo”. |
| Waldowski et al (25) | 26 (13 Real; 13 Placebo) | Sub-aguda | 1 Hz EMTr; 15 dias (30 Minutos/dia); 45 Minutos Terapia da Fala | 3-5 Mese s | BDAE; TF; NI | Melhoria substancial de ambos os Grupos; Não se detectaram diferenças significativas nos resultados dos Grupos “Real” e “Placebo” |

Apesar de haver mais estudos que se focam na inibição da excitabilidade do Hemisfério contralesional (i.e. na inibição da activação exagerada do Hemisfério contralesional em resposta à lesão) alguns estudos baseiam-se na aplicação de estímulos excitatórios sobre o local da lesão. Cotelli et al. (27) estudaram dois pacientes com afasia (com um défice de nomeaçã) crónica pós-AVC da ACM. Um paciente recebeu 4 semanas de EMTr real, enquanto que o outro foi submetido, nas primeiras 2 semanas, a EMTr placebo + terapia de fala, e nas duas últimas a EMTr real + terapia da fala. Ambos foram submetidos a 5

sessões por semana num total de 50 minutos/dia (25 minutos de EMTr + 25 minutos terapia da fala). Os participantes foram avaliados antes do estudo (baseline), após as primeiras duas semanas e no final das quatro semanas e foram seguidos durante um ano com avaliação às 12, 24 e 48 semanas após a primeira intervenção. Ambos os pacientes apresentaram melhorias significativas após duas semanas de terapia em relação aos resultados pré-EMTr e essas melhorias persistiram às 4, 12, 24 e 48 semanas. Também foi observado um efeito duradouro da EMTr coadjuvante à terapia comportamental, tendo sido este efeito registado 48 semanas após o início da terapia. De realçar que, no paciente submetido a duas semanas de EMTr placebo seguido de outras duas semanas de EMTr real, não se verificou uma melhoria significativa nos resultados obtidos quando se passou do método placebo para o real.

Szaflarski et al (26) também estudaram o efeito da EMTr excitatória sobre o lado ipsilesional. O protocolo deste estudo consistiu em sessões diárias (de 200 milissegundos) durante 10 dias. Os resultados demonstraram que 6 em 8 doentes melhoraram significativamente tanto em fluidez da fala como na nomeação e construção semântica.

Apesar de a maior parte dos estudos aqui incluídos incidir em pacientes com Afasia crónica, há estudos que visaram comparar a melhoria da linguagem em pacientes com afasia em fase crónica e em fase sub-aguda. Kindler et al (23) avaliaram os efeitos de cTBS (protocolo EMTr inibitório) aplicada no lado contralateral à lesão em pacientes em fase subaguda e crónica em recuperação de afasia pós-AVC. Nesse estudo foi demonstrado que, apesar de ambos os grupos terem revelado claras melhorias em comparação com o grupo placebo, os pacientes em fase subaguda apresentaram melhores resultados. No entanto, apesar deste achado ser fundamental (visto que suporta favoravelmente a aplicação de EMTr em fases iniciais e mesmo subagudas), não foi feito um seguimento de longo prazo neste estudo, não permitindo avaliar se esta abordagem teve efeitos duradouros nos pacientes.

No entanto, há registos bem documentados sobre a durabilidade dos efeitos da EMTr em pacientes em fase crónica pós-AVC. Porém, relatos sobre a durabilidade do mesmo método em pacientes na fase sub-aguda são raros. Um desses estudos foi liderado por Waldowski et al (25) que estudaram o efeito da EMTr em pacientes na fase sub-aguda pós-AVC, onde foi reportada uma melhoria da afasia pós-AVC em pacientes em fase subaguda sujeitos a EMTr comparativamente aos que foram sujeitos à EMTr placebo, passado 15 dias após a estimulação.

Outro desafio que, muitas vezes, limita a eficácia da EMTr é a determinação do local ideal para estimular. A maior parte dos estudos aplicou o método na Pars Triangularis (PT) direita, uma região homotópica contralateral à área de Broca (Figura 1), enquanto que outros (22, 26) utilizaram um protocolo para determinar o local ideal de estimulação para cada paciente usando a Ressonância Magnética funcional (RMf). Szaflarski et al (26) usou essa abordagem para encontrar o local ideal para a estimulação. Um aumento de activação de certas zonas na RMf, durante uma teste de linguagem, identificou-as como zonas alvo peri-

lesionais. Subsequentemente, iTBS (*theta burst stimulation* excitatório) foi aplicada na região alvo de cada paciente em 10 sessões diárias por um período de 200 segundos por sessão. Foi relatada uma melhoria substancial num Teste de fluência verbal assim como uma melhoria na comunicação através de auto-relatos.

Abo et al (22) deu continuidade a este método e especificou ainda mais a procura da zona ideal para estimulação através de, não só a determinação da região alvo pela RMf, como também pelo tipo de Afasia. Pacientes com Afasia não-fluente (capacidade de interpretar linguagem mantida mas dificuldade na articulação de palavras) foram submetidos a EMTr inibitória no Giro Frontal Inferior contralesional enquanto que pacientes com Afasia Fluente (Capacidade de interpretar linguagem comprometida, mas articulação preservada) foram submetidos ao mesmo método no Giro Frontal Superior contralesional. Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos a 10 sessões diárias (40 minutos por dia) de 1 Hz e, ao fim dos 10 dias, foi notada uma melhoria substancial na compreensão em pacientes com Afasia não-fluente e na fala espontânea de pacientes com Afasia Fluente.

A utilização de protocolos para encontrar regiões-alvo para estimulação ideal apontam para uma melhoria substancial nos resultados finais em relação a aplicações “cegas” de EMTr, uma vez que têm em conta a influência da variabilidade individual nos factores clínicos, como por exemplo o tamanho da lesão: uma região-alvo ideal num paciente com uma lesão relativamente pequena pode não ser a mais apropriada para um outro paciente com uma lesão mais extensa.

Outros factores importantes a realçar na administração desta técnica são os mecanismos de neuroplasticidade e a evolução da doença, de maneira a tomar proveito ou aumentar mecanismos específicos que possam estar em jogo durante a fase pós-AVC. Por exemplo, em pacientes que estão em fase aguda/subaguda de recuperação poderá haver um recrutamento do hemisfério direito homotópico à lesão. Nestes casos, usar EMTr inibitória no hemisfério direito pode não ser aconselhado, ao passo que a aplicação de EMTr excitatória no lado ipsilesional pode ser benéfico (26).

Outro factor importante a ter em conta é a fase em que o paciente se encontra após o AVC. Nos pacientes em fase aguda e sub-aguda pós-AVC, verifica-se uma recuperação espontânea da linguagem. Esse fenómeno é denominado de neuroplasticidade cerebral, que consiste no recrutamento de áreas peri-lesionais e contralaterais homólogas para tentar compensar a perda de função (19). Nesse período (principalmente nos primeiros 2-3 Meses pós-AVC), a adaptação do cérebro à lesão é máxima e pode ser pontenciada por programas de reabilitação comportamental. No entanto, enquanto nos primeiros tempos há uma rápida adaptação e restauração cortical, depois do primeiro ano pós-AVC, a velocidade de recuperação tende a diminuir, resultando em deficiências crónicas graves no processamento da fala em muito pacientes, com consequências severas na vida quotidiana dos mesmos (28).

Futuros estudos devem incluir seguimentos a longo prazo não só em doentes com afasia crónica pós-AVC mas também em pacientes em fases aguda ou subaguda, a fim de

melhor determinar a eficácia a longo prazo destas abordagens. Estes estudos apontam também para que se inicie tratamento com EMTr o mais cedo possível (23,25).

A EMTr como método terapêutico para afasia pós-AVC mostra-se muito promissora. Foram destacadas vantagens e desvantagens deste método ao longo desta revisão de modo a melhor orientar futuros estudos/intervenções. De realçar que estudos futuros devem ter como objectivo primordial avaliar os benefícios terapêuticos deste método, não só através de testes neuropsicológicos da fala, mas também na capacidade de comunicação na vida quotidiana e social.

Reabilitação da Atenção

A alteração da atenção visuo espacial é uma das principais complicações de um AVC da ACM (9). A Negligência visuo-espacial é definida como um processo em que os pacientes não respondem aos estímulos visuais ou não exploram o hemiespaço visual contralesional. Geralmente, é uma consequência de lesões provocadas no Hemisfério direito (29). Sintomas muito comuns passam por ignorar a comida do prato no lado contralateral à lesão ou bater contra obstáculos. Mesmo sem sinais evidentes, pacientes pós-AVC podem apresentar sinais subtis de heminegligência em tarefas que require uma carga de atenção elevada (30, 31). Além disso, a heminegligência está muitas vezes associada a outros sintomas incapacitantes como anosognosia e somatoparafrenia, co-morbilidades que podem afectar a evolução e o tratamento da Heminegligência (29).

De realçar que a heminegligência espacial não afecta só o desempenho nas tarefas visuo-espaciais. Também está associada a outras consequências de AVC como o controlo postural, manutenção do equilíbrio e a marcha, sendo um factor crucial que pode influenciar os resultados da reabilitação, o que pode levar a uma reabilitação precária (32).

Para melhor entender a maneira como a EMTr pode influenciar a modulação das funções visuais e espaciais, é útil entender as redes de atenção envolvidas. A heminegligência é uma alteração proveniente da lesão de redes de atenção fronto-parietais, particularmente aquelas do hemisfério direito (33). Para além disso, ambos os córtices parietais exercem inibição interhemisférica recíproca (rivalidade inter-hemisférica), ou seja, lesões parietais do hemisfério direito não só irão deprimir a actividade dessa área, como também irão causar desinibição do hemisfério esquerdo. Esta sobreactivação do hemisfério esquerdo agrava a tendência dos pacientes pós-AVC a dar mais atenção ao campo visual direito (lado não lesado) e negligenciar o campo visual esquerdo (lado lesado) (29).

Portanto, partindo do conceito de “rivalidade interhemisférica”, três métodos são actualmente utilizados na reabilitação da heminegligência espacial: estimulação de áreas lesadas no hemisfério direito, inibição das áreas homotópicas à lesão do hemisfério esquerdo ou ambos. Até agora, a maioria dos estudos têm-se focado na inibição do hemisfério esquerdo hiperactivo.

Olivieri et al (34) foram os primeiros a aplicar EMTr no hemisfério contralesional em sete pacientes (5 lesão Hemisfério direito, 2 do hemisfério esquerdo), todos com negligência visuospacial contralateral. Os resultados mostraram que a inibição da excitabilidade do hemisfério não afectado diminuiu transitoriamente a gravidade da heminegligência contra lateral em todos os pacientes comparativamente à avaliação inicial (pré-EMTr) e às experiências placebo.

Brighina et al (35) fizeram a mesma experiência (7 sessões de 1 Hz em 14 dias em 3 pacientes com lesão do hemisfério direito e heminegligência espacial esquerda) sobre o

córtex parietal do hemisfério esquerdo não lesado. No entanto, este estudo teve 4 sessões de avaliação:

- T1, 15 dias antes do início do tratamento;
- T2, após o início do tratamento;
- T3, no último dia do tratamento;
- T4, 15 dias depois do fim do tratamento.

Em T1 e T2 verificou-se uma forte tendência para o campo visual direito. No entanto, em T3 e T4 os pacientes melhoraram substancialmente em T3, melhoria que se manteve até quinze dias depois do tratamento (T4).

Outros estudos com grupos de pacientes com lesões cerebrais direitas utilizaram EMTr de baixa frequência para inibir a excitabilidade do hemisfério esquerdo não lesado (36-42). Shindo et al (36) fizeram 6 sessões de EMTr em dois pacientes. Avaliaram o desempenho dos mesmos através do Teste Comportamental de Desatenção (*Behavioral Inattention Test - BIT*) que revelou melhorias significativas em ambos os pacientes até 6 semanas depois do fim do tratamento.

Koch et al (37), após uma única sessão de EMTr de baixa frequência sobre o hemisfério não lesado, observaram melhoria na nomeação de figuras em 12 pacientes pós-AVC com lesões do Hemisfério direito.

O estudo de Song et al (38) envolveu 14 pacientes pós-AVC com lesões do hemisfério direito. Um grupo de sete foi submetido a duas sessões/dia de EMTr de baixa frequência e os restantes sete foram submetidos a EMTr placebo durante duas semanas. Os resultados mostraram melhorias em todos os resultados incluindo “*The bisection line test*” (marcar com um lápis o centro de várias linhas de diferentes comprimentos) do grupo submetido a EMTr real até 14 dias depois do tratamento.

Lim et al (39) administraram EMTr de baixa frequência (1 Hz) 5 dias/semanas durante 15 dias em 7 pacientes pós-AVC com lesão hemisférica direita. Os resultados revelaram melhorias substanciais no “*The bisectional line test*”, mas não no cancelamento da linha.

Embora os efeitos da EMTr aparentem durar mais do que o período em que se aplica a estimulação, como mostrado acima, estes efeitos são apenas transitórios e os benefícios terapêuticos parecem ser limitados. Foi sugerido por alguns autores que o protocolo de TBS possa ter melhores resultados quer na melhoria imediata, quer na durabilidade dos efeitos da terapêutica. Nyeffeler et al. (40) demonstraram que várias estimulações de TBS inibitória aplicadas no cortex parietal esquerdo em 11 pacientes pós-AVC com heminegligência esquerda (lesão hemisfério direito) correspondem a um aumento substancial na percepção de alvos visuais no hemisfério visual esquerdo até 32 horas depois do tratamento. Koch et al (41) aplicaram TBS inibitória em 10 sessões durante 2 semanas em 18 pacientes na fase sub-aguda pós-AVC com heminegligência esquerda. Resultados revelaram um aumento de 16,3 % no BIT imediatamente após a sessão de estimulação e de 22,6 % após 1 mês depois do tratamento. O estudo mais recente é de Cazzoli et al (42) com 24 pacientes pós-AVC com

heminegligência esquerda. Desses 24, 16 foram submetidos a quatro estimulações em dois dias consecutivos e 8 foram submetidos a TBS placebo. A escala de Catherine Berbegó (um questionário de observação padronizado que pode detectar, com segurança, a presença e severidade de negligência espacial durante as atividades da vida diária) revelou uma melhoria de 37% em actividades espontâneas do quotidiano que se manteve até 3 semanas depois do tratamento. O grupo placebo não registou melhorias.

Os estudos analisados que se focam na abordagem da EMTr no tratamento da heminegligência espacial tendem a focar-se mais na introspecção do método do que na eficácia do mesmo, o que os torna estudos de prova de conceito que se debruçam mais na investigação do método. Também há que realçar que, as amostras de pequenas dimensões, a ausência regular de um grupo controlo e o carácter mais exploratório destes estudos restringem a credibilidade dos resultados dos mesmos. Portanto, a necessidade de mais estudos que se foquem na reabilitação visuospatial é imperativa para se poder chegar a algum consenso no futuro.

Reabilitação da Memória

Há vários estudos que exploraram a EMTr para avaliar a memória em pacientes saudáveis. No entanto só uma quantidade reduzida é que demonstrou efeitos de facilitação na memória de trabalho ou na formação de memória episódica (43). Durante a recolha e análise de artigos, não foi encontrada nenhum estudo que se focasse na reabilitação da memória em pacientes vítimas de AVC que respeitasse os critérios seleccionados para esta revisão.

Reabilitação Motora no Pós-AVC

Abordagens de Reabilitação Motora actuais

A perda da função motora, da destreza ou coordenação para actividades básicas do quotidiano é uma das principais e mais graves sequelas de um AVC. Apenas 50% das vítimas conseguem recuperar o uso funcional da mão e menos de 20% dos pacientes conseguem recuperar a destreza dos dedos. O prognóstico para poder continuar a andar depois de um AVC é melhor (90% com ou sem assistência), no entanto constitui uma limitação na qualidade de vida do paciente (44).

A recuperação da função motora após um AVC é frequentemente incompleta, com a maioria dos pacientes, 6 meses após o AVC, incapazes de desempenhar funções básicas ou actividades da vida diária (45). Esta incapacidade traduz-se num risco acrescido para outras patologias ou eventos debilitantes, uma vez que uma capacidade funcional diminuída predispõe à diminuição da actividade física, resultando em agravamento e aumento de probabilidade de ocorrer outro evento de natureza cardiovascular (46).

Muitos dos primeiros estudos de observação de doentes vítimas de AVC visaram compreender os mecanismos inerentes à incapacidade funcional motora e postularam que a razão por detrás de tal incapacidade se devia, em grande parte, ao desuso do membro afectado (47). Esta teoria foi confirmada por experiências, primeiramente, em primatas com danos corticais motores graves (48,49), através de tratamento passivo, activo e restrição do membro não-afectado. Os indivíduos que receberam tratamento activo (com ou sem restrição) mostraram melhorias substanciais passado pouco mais de um mês, comprovando a teoria de que o uso do membro afectado é fundamental para a recuperação pós-AVC (49). Estes estudos iniciais consistiram a base para o desenvolvimento de uma técnica de reabilitação motora muito usada nos dias de hoje, a *Constraint-induced movement therapy* (CIMT; Terapia de indução de movimento por constrição) (50). Esta teoria foi testada em vítimas de AVC e não só comprovaram essa teoria como demonstraram que imobilizar o membro não-afectado e realizar provas dirigidas e intensas de movimentação com o membro afectado resulta num aumento do uso eficaz do mesmo membro em situações reais quotidianas, com melhorias mantidas até 1-2 anos (50). No que toca a diminuição da incapacidade e aumento de força muscular do membro afectado em pacientes pós-AVC, a fisioterapia funcional específica (*functional task-specific physiotherapy*) é amplamente sugerida e defendida como uma técnica de reabilitação mais eficaz do que as abordagens mais tradicionais (51, 52).

Outra técnica para aumentar a actividade parética e a recuperação motora foi testada por Whitall et al (53) em pacientes pós-AVC crónicos. Neste estudo, os pacientes participaram em três sessões por semana de 20 minutos durante seis semanas. Cada sessão

consistia em movimentos bilaterais repetitivos de empurrar/puxar. Os resultados revelaram um aumento substancial da função motora, da força e da amplitude de movimentos. No entanto, não há provas nem estudos que evidenciem que esta abordagem terapêutica tenha melhor resultados do que a fisioterapia convencional, o que limita a relevância clínica deste tipo de estudos.

O sucesso da recuperação funcional máxima no pós-AVC está fortemente dependente da qualidade do programa de reabilitação. Portanto, os fisioterapeutas/fisiatras desempenham um papel crucial no resultado da terapia de reabilitação. No entanto, há vários factores variáveis que podem influenciar o efeito da terapia, destacando-se três: 1- o horário do Fisioterapeuta/Fisiatra nem sempre se consegue adaptar ao horário ou às necessidades do paciente; 2- os movimentos praticados nas sessões de fisioterapia nem sempre são otimizados ou adaptados a cada paciente individual; 3- e não há um tratamento padrão, pelo que os efeitos e resultados podem ser heterogêneos (54). A combinação de apoio individualizado e treino repetitivo aumenta a motivação do paciente e tem um efeito geral positivo nos resultados da terapia.

Uma característica importante no estudo da terapia de reabilitação comportamental é a relação entre os ganhos funcionais e a quantidade de excitabilidade cortical dentro das áreas corticais motoras lesionadas e não-lesionadas (54). Liepert et al (55) provaram que terapia de constrição leva a um aumento na excitabilidade cortical no córtex motor primário lesionado (evidenciado pela EMT). Outro estudo (56), com o auxílio de RMf, demonstrou que quatro semanas de terapia orientada para a tarefa em pacientes crónicos pós-AVC induziu um aumento da activação e excitabilidade cortical no hemisfério lesado e diminuição da activação do hemisfério não afectado. Estes estudos indicam que um aumento da excitabilidade cortical pode aumentar a eficácia de terapias comportamentais. Por conseguinte, abordagens em que se combinem técnicas não invasivas de estimulação cerebral (como a EMTr) com CIMT podem maximizar a eficácia das terapias de reabilitação em pacientes vítimas de AVC.

EMTr na Reabilitação Motora

A Tabela 3 compila os artigos de investigação da EMTr na reabilitação motora de pacientes pós-AVC. A maior parte dos estudos incluiu pacientes na fase crónica.

Tabela 3 Características e resultados da EMTr na reabilitação motora em pacientes como AVC da ACM

| Estudo | N | Fase | Método | Outras Terapêuticas | Testes/Resultados |
|--------------------------|--|-----------|--|---|---|
| Yozbatiram et al. (57) | 12 | Crónica | 20 Hz; 1 Sessão (20 minutos) | X | Testes: HG; ARAT; FM; PTT; BIS Resultados: Melhorias modestas (força de preensão, amplitude de movimento) até 1 semana após a EMTr. |
| Ameli et al. (58) | 29 (16 AVC subcortical; 13 AVC Cortical + subcortical) | Crónica | 10 Hz; 1 sessão (5 segundos) | X | Testes: MRC; MRs; NIHSS; FT; ARAT Resultados: Melhorias no movimento em 14 de 16 pacientes com AVC subcortical. No entanto, em pacientes com AVC cortical adicional não foram verificadas melhorias. |
| Khedr et al. 2009 (59) | 36 (3 Grupos de 12) | Aguda | 1º Grupo: 1 Hz 2º Grupo: 3 Hz 3º Grupo: Placebo 5 Dias | Terapia convencional | Testes: HG; PTT; NIHSS; FT; BIS Resultados: 3 Meses após a estimulação os grupos submetidos a EMTr real apresentaram melhores resultados que o grupo Placebo; Grup 1 Hz teve melhor desempenho que Grupo 3 Hz |
| Takeuchi et al. (60) | 30 | Crónica | (Aleatoriamente) 1º Grupo: 1 Hz 2º Grupo: 10 Hz 3º Grupo: 1 Hz+10Hz | X | Testes: PF; PA Resultados: EMTr 10 Hz não teve efeito; EMTr bilateral e 1Hz apresentaram melhorias na aceleração. EMTr bilateral apresentou melhorias na força do membro paralisado |
| Grefkes et al. (61) | 11 | Crónica | 1 Hz: Cortex Motor (Real); Vertex (Placebo) | X | Testes: MRC; MRs; NIHSS; ARAT Resultados: Melhoria significativa na função motora |
| Khedr et al. 2010 (62) | 48 (3 Grupos de 16) | Aguda | 1º Grupo: 3 Hz; 2º Grupo: 10 Hz; 3º Grupo: Placebo 5 Dias | Terapia convencional | Testes: HG; MRs; NIHSS Resultados: EMTr real apresentou resultados substancialmente melhores que EMTr placebo. Estes resultados mantiveram-se 1 ano depois da experiência. |
| Emara et al. (63) | 60 (3 Grupos de 20) | Crónica | 1º Grupo: 1 Hz; 2º Grupo: 5 Hz; 3º Grupo: Placebo 10 Dias | Terapia física básica | Testes: MRs; FT Resultados: EMTr real apresentou melhores resultados que EMTr Placebo, que se mantiveram até 12 semanas depois da experiência |
| Chang et al. 2010 (64) | 20 (10 Real; 10 Placebo) | Sub-aguda | 10 Hz; 10 dias | Exercícios de "alcançar-agarrar" após cada sessão | Testes: HG; FM; BBT; BIS; ASMI; LSMI; FAC Resultados: A função motora melhorou em ambos os grupos após o tratamento; no entanto, os pacientes submetidos a EMTr real revelaram uma melhoria adicional na função motora |
| Kakuda et al. 2010a (65) | 5 | Crónica | 10 sessões de 5 Hz; 6 dias | Terapia Ocupacional | Testes: FM; WMFT Resultados: Melhorias a nível da função motora foram verificadas nos 5 pacientes |
| Kakuda et al. 2010b (66) | 15 | Crónica | 22 Sessões de 1 Hz; 15 dias | Terapia Ocupacional Intensa | Testes: RGM; ASS Resultados: Verificou-se diminuição da espasticidade do membro afectado e aumento da função motora em todos os pacientes |
| Koganemaru et al. (67) | 17 | Crónica | 5 Hz | Exercícios para os extensores do punho e dedos | Testes: HG; PF; ASS Resultados: Melhoria a nível da extensão dos dedos e da força de preensão, assim como redução da hipertonia dos flexores. Terapia |

| | | | | | |
|--------------------------|---|-----------|---|---|--|
| | | | | | combinada apresentou melhores resultados e mais duradouros. |
| Kakuda et al. 2011a (68) | 5 | Crónica | 2 Sessões de 10 minutos/dia de 1 Hz; 15 dias | Terapia Ocupacional intensa + Levodopa | Testes: FM; ASS; WMFT Resultados: Todos apresentaram melhoria dos membros afectados. Nalguns, a melhoria foi mantida até 4 semanas depois da experiência |
| Kakuda et al. 2011b (69) | 39 | Crónica | 22 sessões de 1 Hz; 15 dias | Terapia Ocupacional | Testes: FM; ASS; WMFT Resultados: Melhorias substanciais a nível da espasticidade, força e destreza. Melhorias mantiveram-se até semanas depois da experiência |
| Kakuda et al. 2011c (70) | 11 | Crónica | 22 sessões (10 minutos 6 Hz seguido 20 minutos 1 Hz); 15 dias | Terapia Ocupacional intensa | Testes: FM; WMFT Resultados: Melhorias ao nível da função motora e da espasticidade foram verificadas. |
| Kakuda et al. 2011d (71) | 52 | Crónica | 22 sessões 1 Hz; 15 dias | Terapia Ocupacional Intensa | Testes: FM; WMFT Resultados: Função motora melhorada substancialmente em todos os pacientes. |
| Sasaki et al. (72) | 29 (11+9 Real; 9 Placebo) | Sub-aguda | 9: 10 Hz 11: 1 Hz 9: Placebo 5 dias | X | Testes: HG; NIHSS; FT Resultados: Todos os grupos apresentaram melhorias tanto a nível da prensão e da destreza. Grupo submetido a EMTr 10 Hz apresentou melhores resultados que o grupo placebo. No entanto, EMTr 1 Hz não mostrou diferenças em relação ao grupo placebo. |
| Kakuda et al. 2012 (73) | 204 | Crónica | 22 Sessões (20 minutos) de 1 Hz; 15 dias | Terapia Ocupacional Intensa | Testes: FM; WMFT Resultados: Função motora melhorou em todos os pacientes. 79 mantiveram função melhorada 4 semanas depois da experiência. |
| Conforto et al. (74) | 30 (15 Real; 15 Placebo) | Sub-aguda | 1 Hz (Real) | Terapia habitual para recuperação de ambulatório | Testes: JTHF; PF; FM; MRs; NIHSS; ASS Resultados: Melhorias a nível da destreza e da força de prensão do EMTr real em relação ao grupo placebo. |
| Avenati et al. (75) | 30 | Crónica | 1 Hz; 10 dias (1 sessão/dia) | Terapia Física (imediatamente antes ou depois de cada sessão) | Testes: JTHF; HG; PF; BBT Resultados: Melhorias que dependem do uso foram detectados em ambos os grupos. Porém, EMTr Real apresentou melhores resultados e mais duradouros que o Grupo placebo. |
| Chang et al. 2012 (76) | 21 (Aleatoriamente: 1 grupo Real; 1 Grupo Placebo.) | Crónica | 10 Hz; 10 dias (1 sessão/dia) | X | Teste: JTHF Resultados: Precisão de movimento dos dedos em tarefas motoras sequenciais do grupo EMTr real melhorou substancialmente em relação ao grupo Placebo. |

Apenas três artigos (64, 72, 74) incluíram pacientes na fase sub-aguda pós-AVC e dois (59, 62) que se focaram em pacientes na fase aguda pós-AVC. Foram utilizados diferentes tipos de terapias associadas à EMTr como intervenção principal. As principais terapias foram terapia de restrição (CIMT) e fisioterapia padrão de reabilitação.

A maioria dos artigos revistos foram concebidas com uma estratégia para diminuir a excitabilidade do hemisfério contralesional ou aumentar a actividade do hemisfério ipsilesional. No entanto, alguns artigos utilizaram ambos os métodos (60, 62, 63, 72). Todos os estudos reportaram melhorias significativas dos grupos submetidos a EMTr real quando comparados com o grupo placebo.

Alguns dos estudos selecionados seguiram de perto a evolução dos pacientes. O tempo de seguimento variou de 1 semanas (57) a 1 ano (62). De notar que este último estudo foi realizado em pacientes em fase aguda pós-AVC, pelo que fica a dúvida que, se se tratasse de uma amostra de pacientes em fase crónica pós-AVC, as melhorias verificadas no estudo de Khedr et al (62) também se verificariam numa amostra de pacientes crónicas e, se sim, se a melhoria seria em menor, igual ou maior grau. No estudo de Yosbatiran et al (57), o teste de Fugl-Meyer (FM) não revelou melhorias imediatas após a estimulação, mas sim uma semana depois em pacientes em fase crónica pós-AVC. Mais estudos terão que ser feitos para avaliar as diferenças na eficácia da reabilitação por EMTr nas fases aguda, sub-aguda e crónica do pós-AVC.

Também se verificou uma grande variabilidade no método de uso da EMTr: uns estudos utilizaram um protocolo inibitório do Hemisfério não lesado, outros um protocolo excitatório do hemisfério lesado e alguns utilizaram ambos os protocolos. Há artigos que propõem que o hemisfério não lesado pode desempenhar um papel fundamental na recuperação da função motora após um AVC, enquanto que outros propõem que a estimulação desse hemisfério contribui ainda mais para o compromisso da função motora (77). O conceito de facilitação intra-cortical também tem que ser optimizado. Takeuchi et al (60) demonstraram que a activação da região peri-lesional é possível e que desempenha um papel importante na reabilitação da função motora. No entanto, a localização do sítio para se fazer a estimulação precisa de ser delineada.

Não foi estabelecido se a aplicação de terapia adjuvante antes, durante ou depois da estimulação tem qualquer tipo de efeito no resultado da melhoria da função motora. Todos os artigos analisados apresentaram resultados favoráveis após a estimulação. Porém, todos os grupos placebo também apresentaram melhorias, embora não tão pronunciadas como os grupos submetidos a EMTr real. Fica, no entanto, a dúvida se essas melhorias se deveram à estimulação falsa ou à terapia co-adjuvante. Da mesma maneira, também não é esclarecido se as terapias co-adjuvantes limitam ou facilitam a neuromodulação induzida pela EMTr. Um

estudo sugeriu que as terapias co-adjuvantes podem ter sido um factor limitante em experiências que produziram resultados negativos (77).

O uso do placebo também é um aspecto nos estudos da estimulação cerebral não-invasiva que precisa de ser abordada em futuros estudos. Nem todos os estudos analisados utilizaram um grupo placebo/controlo para comparar a eficácia da EMTr real. E, mesmo dentro dos artigos que incluíram um grupo placebo, verificou-se alguma heterogeneidade no tipo de placebo, o que reflecte a falta de um protocolo de estimulação placebo definida, de maneira a otimizar a comparação da indução de neuromodulação provocada pela estimulação real e pela estimulação placebo.

Há ainda uma imensidade de áreas e variáveis que precisam de ser mais bem definidas e estudadas para maximizar a aplicação da EMTr na reabilitação da função motora.

Conclusões

Esta revisão baseou-se na recolha de artigos credíveis de investigação sobre o uso da EMTr em pacientes com AVC da ACM e o efeito dessa técnica na reabilitação das incapacidades provocadas pelo evento. Em resumo, os dados sugerem que o uso de estimulação cerebral não invasiva na população referida está associada a melhorias dos resultados. Não obstante, houve significativa heterogeneidade nas amostras populacionais, nos métodos de estimulação, nos parâmetros de intervenção e nos métodos de avaliação. As principais limitações desta revisão serão abordados seguidamente.

a) Local de Estimulação

A primeira dificuldade verifica-se no método e local de estimulação entre os vários estudos. A maioria dos estudos escolheu um local predefinido, independentemente do tipo de AVC e da localização. No entanto, um grupo restrito fez uso de técnicas de neuroimagem, nomeadamente a RMf, para determinar o sítio mais eficaz. Esta discrepância foi mais evidente nos artigos que avaliaram a reabilitação da Afasia, nos quais um teste de linguagem seria feito em conjunto com a RMf. A área funcional que revelasse maior activação seria considerada óptima. No entanto, apenas dois estudos utilizaram esse método. Apesar de apontarem para melhorias substanciais nos resultados finais, fica a dúvida se os resultados desses estudos teriam sido melhores ou piores caso não se procedesse à localização dessas áreas. Também há que saber se a relação custo-benefício compensa a realização dessas pesquisas adicionais. Essa é uma falha que a presente revisão incentiva a trabalhar: se a procura individual de localizações consideradas óptimas para estimulação tem impacto significativo nos resultados finais das experiências.

b) Grupo Controlo/Placebo

Outro ponto muito importante é a presença ou ausência de um grupo placebo/controlo. O uso de um grupo placebo é fundamental para se poder observar a diferença na eficácia da terapêutica entre dois grupos sujeitos às mesmas condições excepto que um é submetido a estimulação real e outro não. Desta forma, os resultados obtidos num estudo, obviamente teriam muito mais credibilidade. No entanto, verificou-se, em mais estudos que aqueles que seria esperado, ausência de um grupo controlo.

Desta maneira, os resultados que só utilizaram um grupo (grupo sujeito a EMTr), apesar da média dos resultados geralmente ter sido muito positiva, a credibilidade do estudo é posta em causa devido à falta de um grupo controlo de maneira a otimizar a avaliação da neuromodulação no grupo sujeito a terapia magnética real.

c) Protocolo/Método da Estimulação

O método de estimulação também divergiu bastante entre os vários estudos de reabilitação. Um protocolo de EMTr excitatório (≥ 5 Hz ou iTBS) foi utilizado em 6 estudos da reabilitação motora e 2 da reabilitação da Afasia. Nenhum dos estudos da Heminegligência utilizou um protocolo excitatório, o que perfaz um total de 8 estudos abordados que utilizaram um protocolo excitatório de maneira a aumentar a excitabilidade e activação das áreas lesadas e peri-lesionais. Um protocolo inibitório foi usado em 9 estudos da reabilitação motora, 6 estudos da Afasia e em todos os artigos de reabilitação da heminegligência, perfazendo uma esmagadora maioria de 23 artigos que utilizaram um protocolo de EMTr inibitório no hemisfério contralateral de maneira a impedir a hiperactivação das áreas contralaterais homotópicas às lesionadas. Apenas 4 estudos (todos referentes à reabilitação motora) utilizaram ambos os protocolos de maneira a estimular as áreas lesadas e inibir as áreas homotópicas saudáveis.

É possível verificar que o método de eleição dos mais recentes artigos é a inibição do hemisfério contralateral de forma a evitar a hiperactivação de áreas homotópicas às lesadas. A maioria desses artigos sugere que uma hiperactividade dessas áreas possa prejudicar ainda mais a adaptação às incapacidades adquiridas depois do AVC. Realça-se a palavra "aponta". Isto vai ao encontro do que se tem dito ao longo da conclusão desta revisão, i.e. a falta de provas que apontem numa direcção do melhor método de actuação. Da mesma maneira que muitos autores acreditam que a estimulação (i.e. activação) do hemisfério não lesado contribui ainda mais para o compromisso da função, há outros que defendem exactamente o oposto. Esta incongruência é um ponto fulcral a ser melhor estudado para se poder otimizar as futuras intervenções. No entanto, todos os protocolos utilizados em todos os estudos produziram resultados positivos. Resta saber qual dos métodos é o mais eficaz na reabilitação.

d) Fases do pós-AVC

A fase em que os pacientes se encontravam depois de terem sofrido o AVC também variou um pouco entre os estudos. Vinte e um estudos utilizaram pacientes na fase crónica pós-AVC o que constitui a esmagadora maioria, oito utilizaram uma amostra de indivíduos na fase sub-aguda e apenas dois estudos testaram a EMTr na reabilitação da função (motora em ambos os casos) em pacientes na fase aguda pós-AVC. Um único estudo utilizou uma amostra que incluía pacientes na fase sub-aguda e pacientes na fase crónica. Todos os grupos demonstraram claras melhorias nos parâmetros de avaliação. No entanto, não é claro se os efeitos nos pacientes em fase crónica foram mais ou menos pronunciados que nas outras amostras com pacientes sub-agudas e agudas. O único estudo que permite fazer uma comparação directa é o de Kindler et al em que usaram duas amostras (crónicas e sub-agudas). Nesse estudo, os pacientes em fase sub-aguda pós-AVC demonstraram claras melhorias em relação aos “crónicos”. No entanto, estamos a falar de um único estudo desta revisão, o que limita muito a credibilidade desse resultado. Não só isso, mas esse estudo não fez um seguimento de longo prazo, não permitindo avaliar a durabilidade dos efeitos. Pelo que, na teoria, tendo em conta o processo de neuroplasticidade e os dados aqui analisados, tudo indica que quanto mais cedo se iniciar a terapêutica, melhor serão os resultados. No entanto, estudos e experiências práticas serão necessários para melhor avaliar essa teoria.

e) Seguimento

O seguimento depois da terapêutica/experiência é fundamental para avaliar a durabilidade e a eficácia da EMTr à medida que o paciente se distancia da última estimulação. Catorze artigos fizeram seguimento depois da experiência com um mínimo de 32 horas semana e um máximo de 1 ano. Todos esses estudos revelaram algum grau de durabilidade da EMTr na melhoria da incapacidade adquirida, no entanto tudo aponta para que o protocolo de TBS tenha melhores efeitos com maior durabilidade. Mais uma vez se sublinha o uso da palavra “aponta”, uma vez que a quantidade de estudos que utilizam e comparam ambos os protocolos é muito modesto. Independentemente disso, encoraja-se fortemente um protocolo definido de seguimento prévio à realização da experiência.

A conclusão lógica que se tira desta revisão é que, efectivamente, a estimulação magnética transcraniana repetitiva é uma técnica incrivelmente promissora na reabilitação de AVC na ACM e em qualquer doença que implique lesão cerebral. É uma técnica não invasiva, simples de realizar, rápida e não requer esforços adicionais do paciente, a não ser que fique

quieto e relaxado durante o procedimento. Todos os artigos aqui avaliados, sem excepção, referiram melhorias da incapacidade adquirida após AVC da ACM, independentemente das heterogenicidade verificada entre os vários grupos de estudo. Aconselha-se vivamente a contínua investigação e investimento nesta técnica que aparenta ser muito promissora, podendo mesmo tornar-se uma revelação na terapêutica clínica de doenças crónicas cardiovasculares e outras.

No entanto, há a obrigação de relatar o sentimento de surpresa durante a recolha de dados para esta revisão. A quantidade e diversidade de informação relativa a este método na reabilitação de pacientes vítimas de AVC é algo reduzida. De realçar, também, que um dos objectivos deste estudo passava pela avaliação desta técnica na reabilitação da sensibilidade em pacientes pós-AVC com Hemiparestesia. No entanto, utilizando as palavras-chave na pesquisa dos restantes artigos, não foi encontrado nenhum artigo que relacionasse o uso de EMTr na reabilitação da sensibilidade ou hemiparestesia em pacientes pós-AVC. Há que reconhecer que a recuperação da função motora e das funções cognitivas são fundamentais e devem ser prioritárias na reabilitação do AVC, uma vez que constituem factores importantes no estabelecimento da independência do doente e na integração social e cultural do mesmo. Alguns estudos referem que os córtices motor e somatossensorial estão intimamente interligados e que a estimulação de um produz efeitos positivos na activação e aumento da função codificado pelo outro (i.e. estimulação do córtex somatossensorial tem um efeito positivo no aumento da função motora em pacientes com hemiplegia e vice-versa).

No entanto, a relação da EMTr na estimulação do córtex somatossensorial na reabilitação da parestesia é claramente obscura e, na opinião desta revisão, uma terapia de reabilitação de interesse. Propõe-se, portanto, que futuras investigações se debrucem mais na reabilitação de pacientes pós-AVC da ACM (ou AVC no geral sem especificar o vaso afectado) com perda de sensibilidade.

Esta revisão demonstra que existe uma panóplia de detalhes na área de neuromodulação que precisam de ser investigados e definidos para otimizar a reabilitação de pacientes vítimas de AVC. Uma implementação de protocolos mais objectivos e padronizados também é fundamental. Estudos futuros também deverão investigar e comparar melhor a eficácia da EMTr entre pacientes em fase aguda/sub-aguda pós-AVC com pacientes em fase crónica. A utilização de um grupo controlo/placebo também deve ser padronizada em estudos futuros, assim como o seguimento dos pacientes e definição dos períodos pós-terapêutica em que se faz a reavaliação. Incentiva-se a investigação de localizações óptimas para a estimulação de maneira a otimizar as mesmas. Estas mudanças consideram-se muito úteis na compreensão e na eficácia da individualização da terapia em populações vítimas de AVC, com o objectivo de otimizar a neuroreabilitação e recuperação da função debilitada pelo evento cardiovascular.

Bibliografia

- (1) Nordqvist, Joseph. "What is a stroke? What causes a stroke?" Medical News Today. MediLexicon. 2014 May-15 [acesso em 15 de Maio de 2014]. Disponível em <http://www.medicalnewstoday.com/articles/7624>
- (2) Ralph L. Sacco; Emelia J. Benjamin; Joseph P. Broderick; Mark Dyken; J. Donald Easton; William M. Feinberg; Larry B. Goldstein; Philip B. Gorelick; George Howard,; Steven J. Kittner,; Teri A. Manolio,; Jack P. Whisnant,; Philip A. Wolf. Risk Factors. AHA. 1997; 28: 1507-15017
- (3) Luc Jasmin, Stroke. 2013 May-28. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000726.htm>
- (4) Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert H. Rosenwasser, Phillip A. Scott and Eelco F.M. Wijdicks. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups; Circulation. 2007;115:478-534
- (5) Pamela W. Duncan; Richard Zorowitz,; Barbara Bates, MD; John Y. Choi, MD; Jonathan J. Glasberg, MA, PT; Glenn D. Graham, MD, PhD; Richard C. Katz, PhD; Kerri Lamberty, PhD; Dean Reker, PhD. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: A Clinical Practice Guideline. Stroke. 2005; 36: 100-143
cesar os MD e MsC e PHd não se poem na BB vai ter de tirar todos com cuidado
- (6) Edward C Jauch, MD, MS, FAHA, FACEP; Chief Editor: Helmi L Lutsep, MD. Ischemic Stroke. Medscape [Internet]. 2014, May-12. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview#aw2aab6b2b2>
- (7) Werner Hacke, MD; Stefan Schwab, MD; Mareus Horn, MD; Matthias Spranger, MD; Michael De Georgia, MD; Rüdiger von Kummer, MD. 'Malignant' Middle Cerebral Artery Territory Infarction Clinical Course and Prognostic Signs. Arch Neurol. 1996;53(4):309-315

- (8) Daniel I Slater, MD; Chief Editor: Denise I Campagnolo, MD, MS. Middle Cerebral Artery Stroke. 2013, Oct-21. Disponível em:
<http://emedicine.medscape.com/article/323120-overview>
- (9) Zorowitz R, Baerga E, Cuccurullo S. Types of Stroke. Cuccurullo S, editor. Physical Medicine and Rehabilitation Board Review. New York: Demos Medical Publishing; 2004. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27184/>
- (10) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, Lancet 1985
- (11) O'Shea, Jacinta, and Vincent Walsh. "Transcranial magnetic stimulation. Current Biology 17.6 (2007): 196-199.
- (12) Adriana B. Conforto, Suely K.N. Marie, Leonardo G. Cohen, Milberto Scaff, Estimulação magnética transcraniana, Arq Neuropsiquiatr 2003. E os números tb não ao pe do nome dos autores
- (13) Juri D. Kropotov. Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy. 1. ed. Elsevier. 2010. p.496-505.
- (14) Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol. 2006 Dec; 117(12):2584-96
- (15) Leon-Sarmiento FE, Granadillo E, Bayona EA. Present and future of the transcranial magnetic stimulation. Invest Clin. 2013 Mar;54(1):74-89.
- (16) Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1-16.
- (17) Allendorfer J. B., Kissela B. M., Holland S. K., Szaflarski J. P. (2012a). Different patterns of language activation in post-stroke aphasia are detected by overt and covert versions of the verb generation fMRI task. Med. Sci. Monit. 18, CR135-CR147.10.12659/MSM.882518

- (18) Berthier M. L. Poststroke aphasia - epidemiology, pathophysiology and treatment. 2005. 22, 163-182
- (19) Barwood CH, Murdoch BE, Riek S, O'Sullivan JD, Wong A, Lloyd D, Coulthard A. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia. *NeuroRehabilitation*. 2013; 32(4):915-28.
- (20) Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Morooka A. Therapeutic application of 6-Hz-primed low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia. *Brain Inj*. 2011; 25(12):1242-8.
- (21) Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Kracht L, Rommel T, Heiss WD. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke*. 2011 Feb; 42(2):409-15.
- (22) Abo M, Kakuda W, Watanabe M, Morooka A, Kawakami K, Senoo A. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia.; *Eur Neurol*. 2012; 68(4):199-208.
- (23) Kindler J, Schumacher R, Cazzoli D, Gutbrod K, Koenig M, Nyffeler T, Dierks T, Müri RM. Theta burst stimulation over the right Broca's homologue induces improvement of naming in aphasic patients. *Stroke*. 2012 Aug; 43(8):2175-9.
- (24) Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, Kessler J, Rommel T, Heiss WD. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*. 2013 Aug; 44(8):2240-6.
- (25) Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, Iwański S, Członkowska. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *AScientificWorldJournal*. 2012; 2012():518568.
- (26) Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, DiFrancesco MW, Banks C, Gilbert DL. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit*. 2011 Feb 25; 17(3):CR132-9.
- (27) Cotelli M., Fertoni A., Miozzo A., Rosini S., Manenti R., Padovani A., et al. Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia. *Neuropsychol. Rehabil*. 2011 21, 717-741

- (28) Robertson I. H., Stuss D. T., Winocur G., Fitzpatrick S. M. The future of cognitive neurorehabilitation, (New York, NY: Cambridge University Press;). 2008. p.565-574
- (29) Heilman K. M., Watson R. T., Valenstein E. "Neglect and related disorders," in *Clinical Neuropsychology*, eds Heilman K. M., Valenstein E., editors. (New York: Oxford University Press;). 1993. p.279-336.
- (30) Bonato M, Priftis K, Umiltà C, Zorzi M *Behav. Computer-based attention-demanding testing unveils severe neglect in apparently intact patients. Neurol.* 2013; 26(3):179-81.
- (31) van Kessel ME, van Nes IJ, Geurts AC, Brouwer WH, Fasotti L J. Visuospatial asymmetry in dual-task performance after subacute stroke. *Neuropsychol.* 2013 Mar; 7(1):72-90
- (32) van Nes IJ, van Kessel ME, Schils F, Fasotti L, Geurts AC, Kwakkel G. Is visuospatial hemineglect longitudinally associated with postural imbalance in the postacute phase of stroke? *Neurorehabil Neural Repair.* 2009 Oct; 23(8):819-24.
- (33) Committeri G, Pitzalis S, Galati G, Patria F, Pelle G, Sabatini U, Castriota-Scanderbeg A, Piccardi L, Guariglia C, Pizzamiglio L. Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain.* 2007 Feb; 130(Pt 2):431-41.
- (34) Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, Fierro B. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology.* 2001 Oct 9; 57(7):1338-40.
- (35) Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, Fierro B. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett.* 2003 Jan 16; 336(2):131-3.
- (36) . Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S J. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect *Rehabil Med.* 2006 Jan; 38(1):65-7.
- (37) Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, Torriero S, Marconi B, Mori F, Driver J, Rothwell JC, Caltagirone C. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain.* 2008 Dec; 131(Pt 12):3147-55.

- (38) Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y J. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *Rehabil Med*. 2009 Feb; 41(3):162-5.
- (39) Lim JY, Kang EK, Paik NJ J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *Rehabil Med*. 2010 May; 42(5):447-52.
- (40) Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8):2791-6.
- (41) Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, Versace V, Bozzali M, Caltagirone C. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*. 2012 Jan 3; 78(1):24-30.
- (42) Cazzoli D, Müri RM, Schumacher R, von Arx S, Chaves S, Gutbrod K, Bohlhalter S, Bauer D, Vanbellingen T, Bertschi M, Kipfer S, Rosenthal CR, Kennard C, Bassetti CL, Nyffeler T. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*. 2012 Nov; 135(Pt 11):3426-39
- (43) Carlo Miniussi, PhD, Stefano F. Cappa, MD, Leonardo G. Cohen, MD, Agnes Floel, MD, Felipe Fregni, MD, PhD, Michael A. Nitsche, MD, Massimiliano Oliveri, MD, Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD, Walter Paulus, MD, Alberto Priori, MD, Vincent Walsh, PhD. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. Vol.1. ed.4. 2008 Oct. p.326-336
- (44) G. Kwakkel, B.J. Kollen, J. van der Grond, A.J. Prevo. Probability of regaining dexterity in flaccid upper limb: Impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke *Stroke*, 2004, p.2181-2186
- (45) Ivey FM, Hafer-Macko CE, Macko RF. Review Exercise rehabilitation after stroke. *NeuroRx*. 2006 Oct; 3(4):439-50.
- (46) Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke*. 2002 Apr; 33(4):1034-40.
- (47) Franz SI, Scheetz ME, Wilson AA. The possibility of recovery of motor function in long-standing hemiplegia. *JAMA*. 1915;65:2150-2154

- (48) Taub E, Crago JE, Burgio LD, Groomes TE, Cook EW 3rd, DeLuca SC, Miller NE J. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *Exp Anal Behav.* 1994 Mar; 61(2):281-93.
- (49) Ogden R, Franz SI. On cerebral motor control: The recovery from experimentally produced hemiplegia. *Psychobiol.* 1917;1:33-50
- (50) Taub E, Uswatte G, Pidikiti R J. Review Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. *Rehabil Res Dev.* 1999 Jul; 36(3):237-51.
- (51) Winstein CJ, Rose DK, Tan SM, Lewthwaite R, Chui HC, Azen SP. A randomized controlled comparison of upper-extremity rehabilitation strategies in acute stroke: A pilot study of immediate and long-term outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Apr; 85(4):620-8.
- (52) Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R Top. Review The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Stroke Rehabil.* 2005 Summer; 12(3):58-65.
- (53) Whittall J, McCombe Waller S, Silver KH, Macko RF. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke.* 2000 Oct; 31(10):2390-5.
- (54) Shahid Bashir, Ilan Mizrahi, Kayleen Weaver, Felipe Fregni, and Alvaro Pascual-Leone. Assessment and modulation of neuroplasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM R.* Dec 2010; 2(12 0 2). P.253-268.
- (55) Liepert J. TMS mapping studies in peripheral and central lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51 p.151-156.
- (56) Jang SH, Kim YH, Cho SH, Lee JH, Park JW, Kwon YH. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *Neuroreport.* 2003 Jan 20;14(1):137-141.
- (57) Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, Demirtas-Tatlidede A, Luu D, Motiwala RR, Pascual-Leone A, Cramer SC. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009 Jan; 40(1):309-12.
- (58) Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over

ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol.* 2009 Sep; 66(3):298-309.

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

(60) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K *J. Rehabil Med.* Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *Rehabil Med.* 2009 Nov; 41(13):1049-54.

(61) Grefkes C., Nowak D. A., Wang L. E., Dafotakis M., Eickhoff S. B., Fink G. R. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010 Mar; 50(1):233-42.

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

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

(64) Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK *J. Rehabil Med.* Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *Rehabil Med.* 2010 Sep; 42(8):758-64.

(65) Kakuda W, Abo M, Kaito N, Ishikawa A, Taguchi K, Yokoi A. Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: a case series study. *Disabil Rehabil.* 2010;32(10):801-7.

(66) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. *Int J. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol.* *Rehabil Res.* 2010 Dec;33(4):339-45

(67) Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi K, Fawi G, Takahashi R, Fukuyama H, Domen K. Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients. *Brain.* 2010 Nov;133(11):3373-84

- (68) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A. Int J Neurosci. Combination treatment of low-frequency rTMS *and* occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke. 2011 Jul;121(7):373-8
- (69) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. Brain Inj. 2011; 25(5):496-502.
- (70) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Umemori T. Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after *stroke*. NeuroRehabilitation. 2011;29(4):365-71
- (71) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Takagishi T, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A. PM R. Baseline severity of upper limb hemiparesis influences the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke. 2011 Jun;3(6):516-22
- (72) Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M J. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. Cerebrovasc Dis. 2013 May; 22(4):413-8.
- (73) Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Okamoto T, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M. A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients.; NEURO Investigators. J Neuroeng Rehabil. 2012 Jan 20;9(1):4
- (74) Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W Jr, Ferreiro KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG J. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. Neurol. 2012 Jul; 259(7):1399-405.
- (75) Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. Neurology. 2012 Jan 24;78(4):256-64
- (76) Chang WH, Kim YH, Yoo WK, Goo KH, Park CH, Kim ST, Pascual-Leone A. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. Restor Neurol Neurosci. 2012; 30(3):179-89.

(77) Bamidele O. Adeyemo, Marcel Simis, Debora Duarte Macea and Felipe Fregni. Systematic Review of Parameters of Stimulation, Clinical Trial Design Characteristics, and Motor Outcomes in Non-Invasive Brain Stimulation in Stroke. *Front Psychiatry*. 2012; 3: 88.