

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

PATRÍCIA KARLA URQUIZA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E
TREINO MOTOR EM HEMIPARÉTICOS: ENSAIO CLÍNICO, CEGO E
CONTROLADO.**

João Pessoa

2017

PATRÍCIA KARLA URQUIZA

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E
TREINO MOTOR EM HEMIPARÉTICOS: ENSAIO CLÍNICO, CEGO E
CONTROLADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba para obtenção do grau de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Linha de Pesquisa: Neurociência Cognitiva
Pré-clínica e Clínica

Orientador: Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos

Coorientadora: Prof.^a. Dr.^a. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

JOÃO PESSOA

2017

U79e Urquiza, Patricia Karla.

Estimulação transcraniana por corrente contínua e treino motor em hemiparéticos : ensaio clínico, cego e controlado / Patricia Karla Urquiza. - João Pessoa, 2017.

72 f. : il.

Orientação: Natanael Antônio dos Santos.

Coorientação: Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Acidente vascular cerebral (AVC). 2. Córtex motor. 3. Destreza manual. 4. Eletroencefalografia. 5. Estimulação cerebral - Corrente contínua. 6. Imagética motora. I. Santos, Natanael Antônio dos. II. Clementino, Adriana Carla Costa Ribeiro. III. Título.

UFPB/BC

CDU 616.831-005.1(043)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

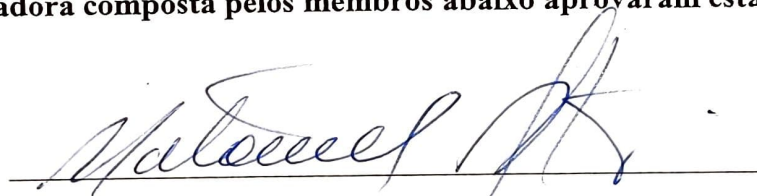
**EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
DIRETA ASSOCIADA A UMA SIMULAÇÃO DE TREINO FUNCIONAL EM
PACIENTES HEMIPARÉTICOS E VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS**

Autor: Patrícia Karla Urquiza

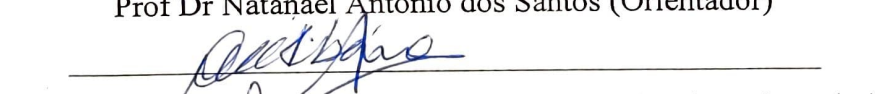
Orientadora: Prof Dr Natanael Antônio dos Santos

Coorientador: Prof^a Dr^a. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

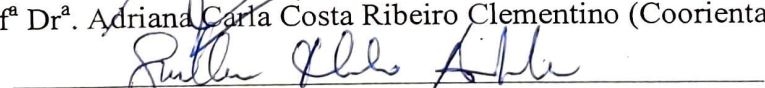
A Banca examinadora composta pelos membros abaixo aprovaram esta Dissertação de Mestrado:



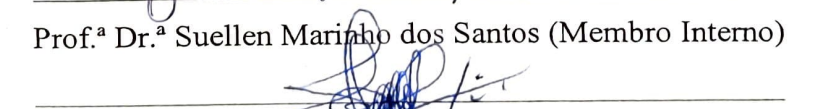
Prof Dr Natanael Antônio dos Santos (Orientador)



Profª Drª. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino (Coorientador)



Profª Drª Suellen Marinho dos Santos (Membro Interno)



Prof. Dr. Heleodório Honorato dos Santos (Membro Externo)

João Pessoa-PB

2017

Dedico este trabalho a professor Jerônimo Farias de Alencar, que infelizmente não se encontra mais entre nós, mas que teve um papel decisivo na minha vida como pesquisadora.

Agradecimentos

A jornada que iniciei um dia na minha vida teve agora mais um ciclo de fechamento, uma etapa de grande importância e valor e na qual passei por muitas dificuldades e alegrias. Até chegar nesse momento, preciso relembrar todas as pessoas que me ajudaram nas etapas anteriores, cruciais para meu desenvolvimento como pessoa, fisioterapeuta e pesquisadora, bem como das pessoas que fizeram parte desse ciclo e foram igualmente importantes na minha jornada.

Em primeiro lugar, preciso agradecer aos meus pais e a meu irmão, mas não por terem me dado suporte para buscar meus sonhos. Preciso agradecê-los por terem sido excepcionais. Preciso agradecer a papai, a mamãe e a Thiago por cada particularidade, cada “defeito” e cada qualidade de vocês. Vocês sempre foram espelho para mim e cada detalhe em vocês me tornou quem sou hoje. E tenho que agradecer enormemente por isso. Vocês são simplesmente incríveis. Tenho plena certeza de que meu núcleo familiar é a definição de amor.

Gostaria de agradecer aos meus amigos pela ligação, pela conversa, por dividir comigo os momentos de desespero. Gostaria de agradecer ao meu benzinho! Você, Roni, teve um papel essencial mesmo tendo chegado após todo o processo. Você me incentiva, me direciona e até me empurra pra frente quando necessário. Obrigada por me ensinar a ir mesmo com medo, obrigada por me ensinar a ser adulta de verdade.

Ao meu orientador, meu mais sincero agradecimento. Por me auxiliar, por escutar e incentivar minhas ideias e por me permitir seguir o caminho que eu desenhei para minha pesquisa. Foi muito difícil toda essa trajetória, mas foi a exata trajetória que eu precisava. À minha coorientadora: Obrigada! Não só pela dissertação, mas por me apoiar e estar ao meu lado desde o sétimo período. Sempre fui sua fã, me espelhei em você.

A Lucas, Thiago, Anderson, Rebecca, Karl Max e Joan obrigada por estarem ao meu lado e por todas as histórias vividas e divididas! Aos meus alunos da Uninassau que se interessaram e viveram um pouco desse mundo comigo, MUITO OBRIGADA! Desde a coleta, Anderson, até a tabulação dos dados, Rebecca, vocês foram essenciais para realização da pesquisa.

Por fim, quero dizer que sou grata a todos os pacientes e pessoas que participaram da pesquisa. Vocês nos ajudam a mudar o mundo!

*“It’s okay not to know all the answers. It’s better
to admit our ignorance than to believe answers
that might be wrong. Pretending to know
everything, closes the door to finding out what’s
really there”*

Neil deGrasse Tyson

Urquiza, P.K. *Estimulação transcraniana por corrente contínua e treino motor em hemiparéticos: ensaio clínico, cego e controlado*. 74p. Dissertação, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os déficits neurológicos decorrentes do AVC podem variar quanto à intensidade e quanto à duração dos sintomas, sendo uma importante causa de incapacidade e afastamento do trabalho devido às sequelas, sendo a hemiparesia uma das mais características. **Objetivos:** Investigar os efeitos agudos da ETCC associado ao treino motor em voluntários hemiparéticos e voluntários saudáveis por meio de medidas eletrofisiológicas e funcionais. **Métodos:** Um total de 5 sujeitos hemiparéticos (GE) passou em momentos distintos e conforme aleatorização pelas Condições A e B. Nas duas condições, foi realizada ETCC associada a um treino motor com o membro parético. Na Condição A o indivíduo recebeu estimulação anódica no hemisfério cerebral afetado e na Condição B, este recebeu estimulação catódica no hemisfério cerebral não afetado. No grupo de voluntários saudáveis (GC), 10 indivíduos saudáveis, após randomização, foram divididos entre as duas condições. Para avaliação foram utilizadas as escalas Box and Blocks Test (BBT), teste dos Nove Buracos e Pinos (9HPT), Dinamometria de Preensão Manual (DPM) e Eletroencefalografia (EEG) em 3 tempos distintos: T₀, linha de base, T₁, pós ETCC, e T₂, pós treino motor. **Resultados:** Nas medidas funcionais, foi encontrado resultado estatisticamente significativo no GE em relação ao membro parético para o BBT entre T₀ e T₁ (p=0,035) e para o 9HPT entre T₀ e T₂ (p=0,038). No GC, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas entre T₀ e T₂ no 9HPT (p=0,044). Na eletrofisiologia foi encontrada diferença estatisticamente significativa no GC durante a imagética motora no espectro de alfa entre os três tempos (p=0,005) e na banda beta entre T₀ e T₂ (p=0,028) na movimentação do índice não dominante. **Conclusão:** O protocolo proposto foi capaz de gerar e identificar respostas favoráveis em relação ao uso da ETCC e do treino motor na destreza manual tanto em voluntários hemiparéticos quanto em sujeitos saudáveis. Sugere-se em estudos posteriores a adição de um grupo com estimulação simulada para evidenciar melhor a contribuição isolada da ETCC e do treino motor.

Palavras-chave: AVC. Estimulação Cerebral Transcraniana por Corrente Contínua. Córtex Motor. Eletroencefalograma. Destreza Manual. Imagética Motora.

Urquiza, P.K. *Effects of transcranial direct current stimulation associated with motor training in paretic patients and healthy volunteers*. 74p. Dissertation, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil.

ABSTRACT

Neurological deficits due to stroke vary in intensity and duration of symptoms, being a major cause of disability and withdrawal from work due to sequelae. Hemiparesis is one of the most characteristic. **Aim:** To investigate the acute effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) associated with a simulation of functional training in hemiparetic patients and healthy volunteers. **Methods:** A total of 5 hemiparetic subjects (GE) were randomly submitted at different times to Conditions A and B. In both conditions, tDCS was associated with a motor training with paretic limb. In Condition A anodal tDCS was applied on affected cerebral hemisphere and on Condition B, cathodal tDCS was applied on not affected hemisphere. In the group of healthy volunteers (GC), 10 healthy subjects, after randomization, were divided between these two conditions. The following tests were used: Box and Block Test (BBT), Nine Hole and Pin test (9HPT), Handgrip Dynamometry and Electroencephalography (EEG) in three different times: T₀, baseline, T₁, after tDCS, and T₂, after motor training. **Results:** In functional measurements, we found statistically difference for BBT between T₀ and T₁ ($p = 0.035$) and for 9HPT between T₀ and T₂ ($p=0.038$). In GC, a statistically significant difference was found between T₀ and T₂ in 9HPT ($p = 0.044$). In the electrophysiology, there was a statistically significant difference in GC during motor imagery in the alpha spectrum between T₀, T₁ and T₂ ($p = 0.005$) and in the beta band between T₀ and T₂ ($p=0.028$) in the non-dominant index movement. **Conclusion:** The proposed protocol was able to create and identify positive responses of tDCS and motor training in manual dexterity in hemiparetic and healthy subjects. We suggest addition of a sham group, to better evaluate isolated contribution of tDCS and motor training.

Keywords: Stroke. Transcranial Direct Current Stimulation. Motor Cortex. Electroencefalogram. Manual Dexterity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da pesquisa	27
Figura 2 Disposição de testes e intervenções nas diferentes condições.....	29
Figura 3 Disposição das imagens exibidas no vídeo de comando para o EEG	32
Figura 4 Sistema 10-20 de EEG	33
Figura 5 Distribuição dos sintomas adversos causados pela ETCC durante o estudo.....	38
Figura 6 Variação da pontuação individual do BBT nos três tempos de avaliação (GE).....	39
Figura 7 Variação da pontuação individual do BBT nos três tempos de avaliação (GC).....	39
Figura 8 Variação da pontuação individual da DPM nos três tempos de avaliação (GE).....	40
Figura 9 Variação da pontuação individual da DPM nos três tempos de avaliação (GC).....	40
Figura 10 Variação da pontuação individual do 9HPT nos três tempos de avaliação (GE).....	40
Figura 11 Variação da pontuação individual do 9HPT nos três tempos de avaliação (GC).....	40
Figura 12 Variação de amplitude na frequência espectral das bandas Alfa, Beta, Delta e Teta durante a imaginação de movimento do índice parético/não dominante	41
Figura 13 Variação de amplitude na frequência espectral das bandas Alfa, Beta, Delta e Teta durante a movimentação do índice parético/não dominante	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados sociodemográficos - Grupo Experimental	37
Tabela 2 Dados sociodemográficos - Grupo Controle.....	37
Tabela 3 Análise estatística das escalas BBT, 9HPT e DIN para os grupos GE e GC antes de qualquer intervenção.....	38
Tabela 4 Análise estatística das escalas BBT e 9HPT para os grupos GP e GS	39
Tabela 5 Análise estatística da frequência espectral do GC no hemisfério não dominante durante realização da atividade com a mão não dominante	42

LISTA DE ABREVIATURAS

9HPT	–	Teste dos nove buracos e pinos
A-ETCC	–	Estimulação Transcraniana por Corrente Direta Anódica
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
BBT	–	<i>Blocks and Box Test</i>
C-ETCC	–	Estimulação Transcraniana por Corrente Direta Catódica
DPM	–	Dinamometria de Preensão Manual
ECNI	–	Estimulação Cerebral não Invasiva
EEG	–	Eletroencefalografia
ETCC	–	Estimulação Transcraniana por Corrente Direta
GE	–	Grupo Experimental, composto por hemiparéticos
GC	–	Grupo Controle, composto por indivíduos saudáveis
IM	–	Imagética motora
JTHFT	–	<i>Jebsen Taylor Hand Function Test</i>
M1	–	Córtex Motor Primário
MEEM	–	Mini Exame do Estado Mental
NIHSS	–	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PPT	–	<i>Purdue Pegboard Test</i>
SNC	–	Sistema Nervoso Central
SPSS	–	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 OBJETIVOS	17
1.2.1 GERAL	17
1.2.2 ESPECÍFICOS	17
1.3 HIPÓTESES	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	19
2.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA (ECNI).....	20
2.3 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA (ETCC)	22
2.4 ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)	23
2.4.1 IMAGÉTICA MOTORA	24
3 MÉTODO	26
3.1 DESENHO DO ESTUDO	26
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO.....	26
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	26
3.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.4 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO	27
3.5 FLUXOGRAMA DA PESQUISA.....	27
3.6 PROCEDIMENTO DE RANDOMIZAÇÃO.....	28
3.6 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	28
3.7 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO E ESTIMULAÇÃO.....	29
3.7.1 BOX AND BLOCKS TEST (BBT).....	29
3.7.2 TESTE DOS NOVE BURACOS E PINOS (9HTP).....	30
3.7.3 DINAMOMETRIA (DPM)	30
3.7.4 ELETROENCEFALOGRAFIA (EEG).....	31
3.7.5 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA	33
3.7.6 TREINO MOTOR.....	34
3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	35
3.9. QUESTÕES DE SEGURANÇA	35
3.10. ASPECTOS ÉTICOS	36
4 RESULTADOS	37
4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA: DETALHAMENTO DA AMOSTRA	37
4.2 EFEITOS ADVERSOS	37
4.3 DÉFICIT IPSILESIONAL	38
4.4 TESTES DE FUNCIONALIDADE.....	38
4.5 ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)	40
5 DISCUSSÃO	43
5 CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE SEGURANÇA	60
APÊNDICE A - TCLE.....	61
APÊNDICE B – MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO	63

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006), no MONICA Project, define o Acidente Vascular Cerebral (AVC) como surgimento de manifestações clínicas de perturbação focal da função cerebral com rápido desenvolvimento, com suposta origem vascular e mais de 24 horas de duração. Os déficits neurológicos decorrentes do AVC podem variar quanto à intensidade e quanto à duração dos sintomas (Santos, 2012), sendo considerado uma das maiores causas de incapacidade e afastamento do trabalho devido às sequelas (Cesário, Penasso, & Oliveira, 2006).

A incidência do AVC eleva-se com o avanço da idade de forma que os valores de incidência duplicam a cada década após os 55 anos (Cesário et al., 2006). A National Stroke Association (2011), postula que: 1) 10% dos voluntários que sobrevivem ao AVC se recuperam quase em totalidade; 2) 25% recuperam com sequelas mínimas; 3) 40% ficam com deficiência moderada a grave, necessitando de cuidados especializados; 4) 10% precisam de cuidados em longo prazo precisando de institucionalização; e 5) 15% morrem após o episódio de AVC.

Os déficits neurológicos advindos do AVC estão diretamente relacionados a extensão, localização e circulação colateral da área atingida (Cesário et al., 2006). Os sinais e sintomas mais comumente apresentados pelos voluntários são: ataxia, afasia, disartria, deficiências sensoriais e mnésicas, problemas com controle vesical (Cesário et al., 2006), e paralisia/paresia de um hemicorpo, sendo este último o mais característico (Clark et al., 2012).

A recuperação motora acontece parcialmente de forma espontânea, porém, a prática intensiva é essencial para promover a recuperação desta função (Nelles, 2004; Pascual-Leone, Amedi, Fregni, & Merabet, 2005). Nesse contexto, técnicas de facilitação neural têm sido desenvolvidas com o objetivo de acelerar a reabilitação em busca do recrutamento normal de músculos paréticos e da redução de oscilações anormais do tônus (Bolognini, Pascual-Leone, & Fregni, 2009).

A neuroplasticidade é o processo que explica a recuperação da função motora, e pode ser definida como a capacidade que o cérebro tem de se adaptar e restaurar funções por alterações nos parâmetros eletrofisiológicos, anatômicos e bioquímicos. Após o AVC, a morte neuronal maciça pode servir como estímulo para brotamento de novas conexões sinápticas (Stroemer, Kent, & Hulsebosch, 1995), de forma que áreas perilesionais são reorganizadas e sofrem modificações neuronais e não neuronais a fim de maximizar as funções neurais a fim de obter uma recuperação motora (Takeuchi & Izumi, 2012).

Estudos têm mostrado por meio de experimentos em modelos animais de lesão encefálica adquirida que o treino tarefa-específica promove espraçamento neural, sinaptogênese e ramificações dendríticas caracterizados por mudanças anatômicas e fisiológicas no arcabouço neural (Churchill et al., 2002; Takeuchi, Oouchida, & Izumi, 2012).

Além da prática intensiva, que leva a uma indução da plasticidade uso-dependente, existem também formas de induzir a plasticidade neural por meio de estímulos elétricos, como ocorre quando se faz uso da Estimulação Cerebral Não Invasiva (ECNI) (Bolognini et al., 2009). Em tese, qualquer distúrbio psiquiátrico ou neurológico, que tenha como mecanismo alteração da função cortical, pode ser tratado com estimulação cortical (Berlim, Dias Neto, & Turecki, 2009). Sendo assim, a estimulação cortical possui um amplo campo de aplicabilidade que compreende aprendizagem motora e tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos (Okano et al., 2013).

Nos últimos anos, várias estratégias de ECNI com intuito de modular a excitabilidade corticospinal têm surgido, dentre elas a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva, Estimulação Associativo Pareada e a Estimulação Transcraniana por Corrente Direta - ETCC (Jeffery, Norton, Roy, & Gorassini, 2007). O surgimento dessas técnicas trouxe oportunidades para modular a função cerebral de forma indolor e não invasiva, cujas respostas diferentes podem ser observadas de acordo com a modificação dos parâmetros de estimulação, tais como polaridade, intensidade, duração e local da estimulação (Boggio et al., 2006).

Dentre as técnicas de ECNI, a ETCC possui algumas vantagens, sendo uma delas a possibilidade de ser aplicada por um dispositivo alimentado por bateria, de baixo custo, com simples manuseio, sendo possível a operação pelo próprio paciente (Bastani & Jaberzadeh, 2012). Além disso, a ETCC ainda tem vantagens de facilidade no transporte, ser praticamente indolor e segura e permitir o uso eficiente de sua forma simulada (sham) em estudos duplo-cegos (Berlim et al., 2009).

1.1 Justificativa

Nos países industrializados o AVC é a terceira causa de morte e a primeira causa de incapacidade entre adultos (Falcão, Carvalho, Barreto, Lessa, & Leite, 2004). Só nos Estados Unidos, estima-se que quatro milhões de pessoas venham a sofrer um AVC devido à mudança do perfil demográfico mundial (Wessel, Zimmerman, & Hummel, 2015). A criação de terapias mais eficientes e elaboração de protocolos mais precisos para recuperação motora da

hemiparesia, uma das sequelas motoras de maior prevalência no AVC (Clark et al., 2012), se mostra extremamente importante.

Atualmente existem controvérsias quanto aos resultados das técnicas de ECNI, porém diversos estudos trazem de forma positiva o uso da ETCC anódica (A-ETCC) e a ETCC catódica (C-ETCC) na função do membro superior (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Boggio et al., 2007; Jang et al., 2009; Kwon & Jang, 2011). Uma melhora funcional entre 10 e 20% pode ser obtida em até uma única sessão (Bolognini et al., 2009) e, além disso, existem ainda pesquisas que trazem a associação de terapias motoras e ETCC – visto que as duas compartilham seus impactos sobre a plasticidade sináptica (Bolognini et al., 2009).

Diversos estudos têm utilizado a ETCC para reabilitação de sequelas motoras do AVC de forma variada quanto à intensidade de corrente, tamanho e montagem dos eletrodos, tempo de aplicação e densidade da corrente. No presente estudo, utilizou-se os dois tipos de montagens mais comuns que têm o mesmo objetivo: aumentar a excitabilidade corticoespinal do hemisfério cerebral com menor nível de excitação, ou seja, o hemisfério afetado nos sujeitos hemiparéticos e não dominante nos sujeitos saudáveis, e consequentemente diminuir a excitabilidade contralateral. Além deste ponto, é importante também avaliar a interação entre o treino motor e a ETCC.

Estudos têm comprovado as duas abordagens como capazes de induzir mudanças consideráveis na excitabilidade cortical (Dmochowski et al., 2013). Porém existe ainda uma diversidade de respostas no campo, de forma que se torna importante também, buscar novas formas de avaliação desse efeito.

Em relação a indivíduos saudáveis, é encontrada uma diferença no uso da mão dominante e não dominante. Essa diferença não pode ser explicada apenas pela falta de uso/treino do membro dominante, elas existem também pela menor excitabilidade do córtex não dominante (Boggio et al., 2006). Desta forma, pessoas saudáveis podem em certo grau mimetizar as diferenças entre o lado parético e o não parético após o AVC (Boggio et al., 2006), permitindo assim mais uma possibilidade de avaliação os efeitos da ECNI.

Portanto, mostra-se interessante analisar a interação entre a associação ETCC a um treino funcional, visto que as técnicas podem ser combinadas de diferentes formas. Além disso, mostra-se interessante também buscar outras formas de avaliação do efeito da ETCC buscando elucidar melhor seus mecanismos.

1.2 Objetivos

Este estudo se propõe a verificar a reprodutibilidade dos efeitos da ETCC descritos na literatura bem como analisar esses efeitos e correlacioná-los com as hipóteses aqui levantadas.

1.2.1 GERAL

Investigar os efeitos agudos da ETCC associada ao treino motor entre sujeitos hemiparéticos e saudáveis por meio de medidas eletrofisiológicas e funcionais.

1.2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Tendo como base os distintos tempos de avaliação propostos no estudo (T_0 : linha de base; T_1 : avaliação pós estimulação; T_2 : avaliação pós treino motor), visa-se avaliar:
 - Os efeitos da estimulação transcraniana e do treino motor sobre a destreza manual e a força de preensão manual em sujeitos hemiparéticos e saudáveis nos três tempos distintos;
 - A variação da magnitude das frequências espectrais do eletroencefalograma do córtex motor primário durante movimentação do índice do lado parético e na imaginação do mesmo movimento nos três tempos propostos em hemiparéticos;
 - A variação da magnitude das frequências espectrais do eletroencefalograma do córtex motor primário durante movimentação do índice do lado não dominante e na imaginação do mesmo movimento nos três tempos propostos em indivíduos saudáveis;
- ✓ Quantificar o efeito da ETCC na destreza manual e na força de preensão manual sobre o membro não estimulado (inibido) em hemiparéticos e em voluntários saudáveis;
- ✓ Verificar se existem déficits de destreza manual e força no hemicorpo ipsilesional dos hemiparéticos em relação a sujeitos saudáveis.
- ✓ Caracterizar e quantificar os possíveis efeitos adversos da ETCC.

1.3 Hipóteses

Tendo em vista que a ETCC pode modular a atividade cortical (Butler et al., 2013), espera-se que a ETCC:

- ✓ Os hemiparéticos apresentem melhor destreza e maior força manual do lado parético
- ✓ Os sujeitos saudáveis apresentem uma sutil melhora na destreza e força manual no lado não dominante
- ✓ Todos os indivíduos apresentem modificações na magnitude da frequência espectral do eletroencefalograma do córtex motor primário do lado afetado e do não afetado durante as atividades propostas.

Na literatura atual, são encontrados indícios da existência de um déficit cerebral ipsilesional após um AVC (Metrot et al., 2013). De acordo com este achado, buscou-se confirmar que:

- ✓ O membro sadio do paciente hemiparético apresentaria déficits em relação ao membro não dominante de pessoas sem doenças neurológicas na mesma faixa etária, indicando déficit ipsilesional.
- ✓ A existência deste déficit poderia implicar em uma ligeira diminuição de performance do membro não acometido após a estimulação, visto que esta inibe o referido córtex.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Acidente Vascular Cerebral

O aumento da longevidade que ocorre nos países em desenvolvimento ocasionou uma mudança no perfil demográfico de todo o mundo (Perlini & Faro, 2005). Essa mudança altera também o perfil epidemiológico do país, tornado as doenças crônico-degenerativas, principalmente as afecções cardiovasculares, mais incidentes (Perlini & Faro, 2005). Segundo a WHO em seu “Manual STEPS de Acidentes Vascular Cerebrais da OMS”, o AVC é a segunda causa de morte em escala mundial.

O AVC tem causas anóxico-isquêmicas, e ocorre devido à interrupção do fornecimento de sangue que pode advir de um coágulo ou do extravasamento de sangue por rompimento, impedindo o fluxo sanguíneo para uma determinada área cerebral e causando então danos teciduais (Santos, 2012). Cerca de 40 a 50% dos indivíduos que sofrem AVC morrem após seis meses (Perlini & Faro, 2005) e estima-se que entre 50% e 70% dos sobreviventes recuperem a independência funcional, enquanto de 15% a 30% tornem-se incapacitados (Santos, 2012).

Dentre os distúrbios do movimento decorrentes do AVC, a hemiparesia é um dos sinais clínicos mais óbvios da doença (Cesário et al., 2006). Esta, corresponde à deficiência motora caracterizada por fraqueza no hemicorpo contralateral a lesão, também podendo ser acompanhada por alterações sensitivas, mentais, perceptivas e da linguagem (Senkiio et al., 2005). Os déficits apresentados dependerão da localização e do tamanho da lesão tecidual (Santos, 2012). Com a hemiparesia, atividades das mais simples às mais complexas tornam-se limitadas, devido à perda de habilidades motoras específicas no membro afetado (Senkiio et al., 2005). A hemiparesia se mantém por um longo período e existe um platô de ganho funcional após aproximadamente um ano após a lesão, o que leva cerca de 60% dos indivíduos a um déficit praticamente permanente (Piassaroli, Almeida, Luvizotto, & Suzan, 2011). Segundo Fusco et al. (2014a), um fator preditor de má recuperação é a falta de movimentação do membro superior em até quatro semanas, porém um retorno gradual nos primeiros dois meses é determinante para o ganho motor em até seis meses após a lesão.

De fato, Stinear e Byblow (2014), baseados em estudos observacionais, relatam recuperação mais rápida no primeiro mês, seguida de um platô de ganho na função motora dentro de três meses e afirmam ainda não haver ganhos a partir de seis meses após a lesão. Nesse contexto, as técnicas de ECNI visam aumentar a plasticidade neural e melhorar a função motora baseada no modelo de competição inter-hemisférica (Takeuchi & Izumi, 2012).

Muitos estudos avaliam esta competição inter-hemisférica mensurando a inibição transcalosa. Esta avaliação pode ser realizada em pessoas saudáveis, onde será verificada a relação dominante não dominante, e em pessoas com hemiparesia, avaliando as interações do hemisfério lesado e hemisfério intacto. Como exemplo de estudos que avaliam a modificação na inibição transcalosa, o estudo de Williams, Pascual-Leone e Fregni (2010) utilizou ETCC bilateral, treino motor unilateral do lado não dominante e restrição do membro dominante e encontrou melhor desempenho no grupo que recebeu estimulação real em comparação ao grupo de estimulação simulada. No referido estudo, além do melhor desempenho motor em relação ao grupo sem estimulação, houve diminuição na excitabilidade cortical do hemisfério dominante e diminuição da inibição transcalosa apenas no grupo ativo.

Murase, Duque, Mazzocchio, e Cohen, (2004) testaram a hipótese de que, em relação a pessoas saudáveis, o hemisfério afetado recebia do hemisfério não afetado influências inibitórias anormalmente altas relacionadas a tarefas. No referido estudo, foi confirmada a existência desse aumento anormal da inibição proveniente do hemisfério intacto durante o processo de geração de movimento voluntário pela mão parética.

Seguindo esse raciocínio, muitas das técnicas de ECNI objetivam aumentar a excitabilidade do hemisfério lesado ou diminuir a excitabilidade do hemisfério não afetado, visando indiretamente aumentar a atividade do lado afetado. É importante, contudo, avaliar também a função do membro não acometido pois o estudo de Metrot et al. (2013) traz evidências de que existe uma deficiência em longo prazo no membro superior dito não acometido em comparação a sujeitos saudáveis.

2.2 Estimulação cerebral não invasiva (ECNI)

Durante os últimos 20 anos, a ECNI tornou-se uma área emergente em neurociência clínica devido a sua capacidade de modular a excitabilidade corticoespinal transitoriamente e de forma não invasiva (Jaberzadeh & Zoghi, 2013). Essa modalidade terapêutica se configura como uma ferramenta valiosa para aplicações neurofisiológicas intervencionistas, por induzir modificações controláveis da função, sendo um tratamento promissor para uma variedade de condições médicas (Bolognini et al., 2009).

Essas técnicas são capazes de aumentar padrões adaptativos de atividade, suprimir padrões mal adaptativos e interagir com o processo de aprendizagem/recuperação motora por serem capazes de causar impactos na plasticidade sináptica e na reorganização da rede neural (Wessel et al., 2015). As técnicas de ECNI facilitam também direta ou indiretamente o

aprendizado motor e a recuperação motora por meio da modificação da excitabilidade cortical (Takeuchi & Izumi, 2012).

Dentre as utilidades terapêuticas da ECNI estão os transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas. Em relação aos transtornos psiquiátricos, pode-se citar depressão, mania aguda, transtorno bipolar, alucinações, obsessões, esquizofrenia, catatonia, transtorno de estresse pós-traumático, ou anseio por drogas (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). Nas afecções neurológicas, existem relatos do uso da ECNI em doença de Parkinson, distonia, tiques, gagueira, zumbido, espasticidade, epilepsia, reabilitação da afasia ou da função da mão após AVC, síndromes dolorosas - como as enxaquecas, neuropatias, e dores lombares - e doenças viscerais internas (Wagner et al., 2007).

Segundo Dmochowski et al. (20013), há evidências que a ECNI acelera/aumenta os benefícios de terapias motoras, provavelmente pela promoção da plasticidade cortical e pela restauração do equilíbrio inter-hemisférico. Já Takeuchi e Izumi (2012) afirmam que a associação de ECNI a terapias motoras prolonga os resultados funcionais e neuroplásticos quando comparado à utilização individual das técnicas.

As mudanças plásticas que ocorrem após o AVC diminuem após alguns meses, significando, portanto, redução da taxa de recuperação funcional (Bolognini et al., 2009). Nesse contexto, as técnicas de ECNI objetivam aumentar a “janela terapêutica” na qual as mudanças motoras podem ocorrer, modulando a excitabilidade cerebral, oferecendo assim uma melhor oportunidade para as terapias físicas (Bolognini et al., 2009).

A ETCC, a Estimulação Magnética Transcraniana e a Estimulação Associativa Pareada são as técnicas de ECNI mais usadas atualmente (Kang, Summers, & Cauraugh, 2016; Wessel et al., 2015) e, recentemente mais dois tipos de estimulação elétrica transcraniana têm sido utilizadas: a Estimulação Transcraniana por Corrente Alternada e a Estimulação Transcraniana por Ruído Aleatório (Inukai et al., 2016).

Das tecnologias emergentes, ETCC é uma das mais simples, sendo composta por uma unidade geradora de corrente e dois eletrodos. Como sintomas colaterais, pode provocar, em algumas pessoas, apenas leve desconforto e/ou sensação de formigamento que geralmente desaparece após alguns segundos (Jeffery et al., 2007).

O desenvolvimento dessa técnica permitiu modular a função cerebral de forma indolor e não invasiva, podendo desempenhar funções diferentes de acordo com os parâmetros de estimulação como intensidade, duração e local da estimulação (Boggio et al., 2006). Desta forma, fica explícito o potencial da ECNI, bem como o grande número de voluntários com condições debilitantes para as quais existe aplicação destas técnicas (Wagner et al., 2007).

2.3 Estimulação transcraniana por corrente direta (ETCC)

Por meio de corrente elétrica de baixa intensidade, a técnica de ETCC é capaz modular a excitabilidade cortical por meio de polarização. Assim, dependendo do fluxo direcional da corrente, pode-se aumentar ou diminuir a taxa de disparos neuronais, possivelmente devido a mudanças nos potenciais de membrana (Inukai et al., 2016).

A direção do fluxo de corrente determina os efeitos sobre o tecido subjacente (Kirimoto et al., 2011). A ETCC catódica da área motora primária leva a hiperpolarização provocando assim um efeito inibidor enquanto a ETCC anódica leva a uma facilitação para que ocorra a despolarização corticomotora, o que promove um aumento da excitabilidade cortical (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Kirimoto et al., 2011). Esses efeitos das correntes diretas de baixa amplitude na excitabilidade do SNC foram reportados décadas atrás, porém ainda pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares/celulares da neuroplasticidade induzida por ETCC (Márquez-Ruiz et al., 2012).

Estudos recentes em indivíduos com AVC em fase crônica têm mostrado que a ETCC pode facilitar o desempenho motor do membro superior (Khedr et al., 2013). Ela modula a excitabilidade cortical, a fim de induzir mudanças plásticas na rede neural cortical e, ao mesmo tempo, melhorar a destreza da mão afetada pelo AVC (Geroïn et al., 2011). Técnicas de ECNI como a ETCC visam o aumento da plasticidade neural, que segundo Pascual-Leone *et al.* (2005), é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso que está atrelada à vida toda do indivíduo, sendo, portanto, indispensável para compreender qualquer funcionamento normal ou patológico. A plasticidade neural é o que permite ao indivíduo mecanismos de adaptação neural que irão resultar em ganhos de funcionalidade, sendo por isso o alvo da estimulação cerebral.

Estudos mostram que a ETCC no córtex motor primário resulta em melhorias no desempenho motor, facilitando/promovendo uma melhor resposta ao treino motor em adultos jovens saudáveis (Khedr et al., 2013). Outros efeitos benéficos são: aumento da resistência à fadiga muscular, melhora na coordenação visuo-motora e atividade funcional mantendo estes benefícios mesmo após a cessação da aplicação da corrente devido ao efeito duradouro da estimulação anódica no córtex motor segmentar (Jang et al., 2009).

Os protocolos de ETCC testados atualmente baseiam-se no modelo de competição inter-hemisférica entre as áreas motoras lesionadas e não lesionadas (Khedr et al., 2013). O modelo propõe que os déficits motores são causados pela hipoativação do hemisfério lesionado e por um excesso de inibição do hemisfério sadio sobre o hemisfério lesado. Dessa forma, seria possível aumentar a funcionalidade tanto pela excitação do hemisfério lesado, quanto pela inibição do hemisfério não afetado. Estudos têm comprovado as duas abordagens como capazes

de induzir mudanças consideráveis na excitabilidade cortical (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Fregni et al., 2005; Khedr et al., 2013; Tanaka et al., 2011).

Segundo Madhavan, Weber e Stinear (2011), a ETCC anódica associada à terapia motora resultou em maiores efeitos sobre o controle voluntário do tornozelo parético do que a terapia motora sozinha. O estudo de Hummel et al. (2010) mostrou melhora na performance motora da mão dominante em idosos saudáveis, assim como o estudo de Jang et al. (2009), também com indivíduos saudáveis, que mostrou por meio de RMf, que a atividade cortical da área da mão foi facilitada. O estudo de Jang et al (2009) também encontrou atividade cortical elevada na área motora suplementar (SMA) e no córtex pré-motor pelo uso da ETCC no córtex motor primário.

O custo relativamente baixo dos dispositivos para aplicação da ETCC, sua aplicação segura, simples, e indolor associada aos potenciais efeitos benéficos, tornam essa modalidade de estimulação uma candidata ideal para ser utilizada como um adjuvante dos tratamentos com intuito de induzir mudanças plásticas corticais (Madhavan et al., 2011).

2.4 Eletroencefalograma (EEG)

A eletroencefalografia é uma técnica não invasiva de gravação dos sinais elétricos do cérebro. O EEG registra a soma de todos os potenciais pós-sinápticos dos neurônios corticais próximos ao eletrodo e, embora a amplitude destes sinais seja ínfima - microvolts e milivolts -, esses sinais podem ser detectados e registrados com precisão. Para gravação do sinal é utilizado um eletroencefalógrafo e eletrodos ligados à superfície do couro cabeludo e o sinal é então amplificado digitalmente.

O EEG capta continuamente ondas de frequência e amplitude variadas e o número de ciclos que ocorre em um período determinado é definido como frequência. No EEG, a frequência é medida em hertz (Hz) e a amplitude das ondas significa a potência da onda em termos de microvolts. Existe, por convenção quatro principais bandas de frequência espectral do EEG, conforme descrito por Stecklow (2006):

- A faixa de frequências entre 0,5 e 4 Hz é denominada banda delta e está mais relacionada à fase 4 do sono de adultos ou em anestesia;
- A faixa de 4 a 8 Hz denomina-se banda teta e é predominante durante o sono leve;
- A banda alfa situa-se entre 8 e 13 Hz sendo mais relacionada ao estado de repouso (olhos fechados ou ausência de movimentação);

- A faixa beta que compreende de 13 a 30 Hz e pode ser dividida em beta 1, de 13 a 17Hz, e beta 2, de 17 a 30Hz.

Existe ainda o ritmo *mu*, que é um tipo especial de ritmo alfa observado nas áreas motoras entre 9 e 11 Hz presente quando se está relaxado e desaparece ao movimentar o lado contralateral, ou seja, o ritmo *mu* desaparece no hemisfério esquerdo ao movimentar a mão direita ou mesmo ao imaginar movimento com essa mão. Deste modo, o ritmo *mu* pode ser utilizado para realizar inferências sobre o movimento das mãos, por exemplo (Silva, 2017). Sendo assim, particularmente importante para a detecção de imagética motora segundo Piazzentin (2006).

Embora existam áreas de predominância de cada onda cerebral, elas estão em atividade em todo o córtex, simultaneamente; no entanto, o momento ou a atividade em questão podem gerar a prevalência de uma delas (Azevedo et al., 2010). Cada uma das frequências está associada a um nível diferente de excitação do córtex cerebral. Esta excitação cortical refere-se ao padrão de disparo dos neurônios do córtex cerebral, o que permite algumas inferências. Uma menor frequência de disparos geralmente significa um menor nível de excitação cortical e essa menor frequência implica, na maioria das vezes, em uma maior amplitude, visto que são inversamente proporcionais. Um sinal com grande amplitude e baixa frequência indica uma onda cerebral mais sincronizada, ou seja, mais neurônios estão disparando de forma sincrônica; já um sinal com baixa amplitude e alta frequência geralmente corresponde a um padrão de ondas cerebrais dessincronizadas, ou seja, os grupos de células são envolvidos em atividades separadas.

2.4.1 IMAGÉTICA MOTORA

A imagética motora (IM) é o processo pelo qual o indivíduo ensaia imaginariamente um movimento e, embora não haja nenhum movimento real, a IM e a execução do movimento em si compartilham representações neurais semelhantes (Piazzentin, 2014). Desta forma, a IM representa um estado dinâmico da representação de uma tarefa motora sem a execução desta tarefa de fato (Caldas, Cunha & Silva, 2017), o que permite qualquer indivíduo executar a IM, mesmo com sequelas motoras.

A literatura atual traz duas principais modalidades de imagética motora: visual e cinestésica. Na IM visual ou de 3º pessoa, a perspectiva é externa, ou seja, o indivíduo imagina a observação visual do movimento. Na IM cinestésica ou em 1º pessoa, a perspectiva do movimento é interna, ou seja, o indivíduo se imagina realizando o movimento e todas as sensações relacionadas a este (Silva, 2018). O presente estudo, optou por utilizar a perspectiva

de 1ª pessoa por ser capaz de gerar modificações corticais semelhantes àsquelas geradas pela execução do movimento, com maior ativação dos córtices somatossensorial e área motora primária (Silva, 2018).

Visto a utilização de circuitos neurais correlatos ao planejamento de tarefas motoras, o estudo da IM pode ajudar a elucidar o nível de ativação cortical. Nesse sentido, a utilização do EEG é uma ferramenta importante para a análise do funcionamento cerebral durante a IM analisando principalmente a banda alfa para obter informações complementares sobre o nível de ativação cortical relacionada (Stecklow,2006).

3 MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo é um ensaio clínico cruzado, controlado, randomizado e triplo cego

3.2 População e amostra do estudo

A partir de busca ativa realizada nas Unidades de Saúde da Família e nos registros do Hospital Estadual de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena e em listas de espera da Clínica Escola de Fisioterapia da UFPB, foi obtida uma amostra não probabilística, ou por conveniência, constituída de pessoas com diagnóstico de AVC e sequela de hemiparesia.

Uma vez obtida a amostra de sujeitos hemiparéticos, divulgou-se a pesquisa e foi feito o convite de participação para sujeitos saudáveis na mesma faixa etária dos hemiparéticos, alcançando um total de 10 sujeitos sem déficits neurológicos diagnosticados ou detectáveis.

3.3 Critérios de elegibilidade

Para enquadrar-se no estudo, as pessoas saudáveis, deveriam atender aos mesmos critérios, quando cabíveis, das pessoas com hemiparesia.

3.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Hemiparéticos por AVC isquêmico único e unilateral;
- b) Tempo de lesão entre 6 meses e 2 anos;
- c) Idade entre 50 e 70 anos;
- d) Pontuação mínima do Mini Exame do Estado Mental (MEEM): 24 pontos para alfabetizados e 18 para não alfabetizados;
- e) Indivíduos com habilidade de movimentação do membro superior afetado suficiente para realização dos testes propostos.
- f) Ausência de outras desordens neurológicas;
- g) Indivíduos que não possuam marca-passo cardíaco ou implantes metálicos na cabeça;
- h) Ausência de afasia, agnosia ou déficit cognitivo acentuado;
- i) Indivíduos que não estejam em uso de medicações com ação na excitação cortical, como antiepilépticos, neurolépticos, benzodiazepínicos, antidepressivos.

3.4 Critérios para descontinuação do estudo

Após o início da pesquisa, o indivíduo poderia ser desligado nas circunstâncias de relato de desconforto considerável durante os procedimentos da pesquisa ou por recusa/incapacidade para terminar os procedimentos da pesquisa.

Durante o estudo, um sujeito do grupo experimental teve agravamento de um quadro de úlceras que o impossibilitou de participar do segundo dia de aplicação do protocolo da pesquisa, participando apenas de uma das condições. Além deste caso, houve também a desistência de um voluntário do grupo controle antes da realização da avaliação final.

3.5 Fluxograma da pesquisa

Conforme fluxograma abaixo, pode-se observar que os participantes que sofreram AVC passaram por uma randomização em bloco para garantir o contrabalanceamento entre as duas condições. Em relação aos sujeitos saudáveis, foi realizada apenas randomização, pois o cruzamento não foi possível já que a faixa etária alvo ainda se situa na população economicamente ativa, o que dificultou a adesão ao tempo total da pesquisa impossibilitando a realização de dois dias de coleta de dados.

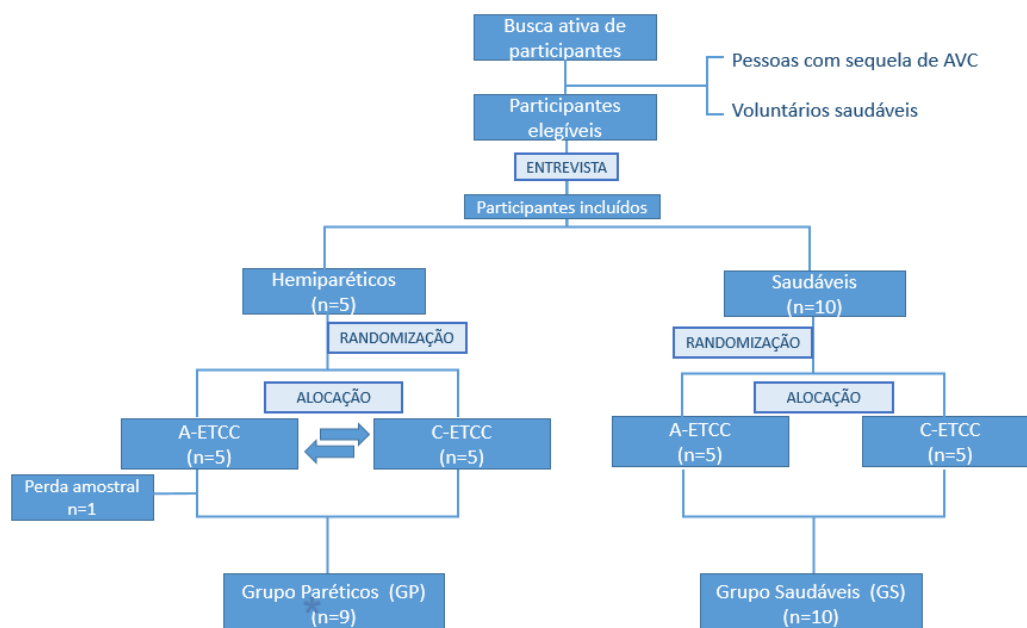


Figura 1 Fluxograma da pesquisa

* Após um período de *wash-out*, cada paciente hemiparético passará pela outra condição proposta

Desta forma, propõe-se nesse estudo avaliar no GE (Grupo Experimental, composto por hemiparéticos) e no GC (Grupo Controle, composto por sujeitos saudáveis) o efeito do protocolo de ETCC seguida por treino motor em medidas clínicas e eletrofisiológicas.

3.6 Procedimento de randomização

Os participantes que sofreram AVC passaram por uma randomização em bloco para garantir um contrabalanceamento da amostra. A aleatorização foi gerada usando o *web site* Randomization.com (<http://www.randomization.com>). O site, em uma de suas opções, gera permutas aleatórias de tratamentos para situações em que indivíduos devem receber todos os tratamentos em ordem aleatória. O plano de randomização criado, separou os sujeitos hemiparéticos em bloco com sequência aleatória entre as duas condições. No caso dos voluntários saudáveis, usando o mesmo site, foi gerada apenas uma randomização simples, onde cada sujeito recebeu apenas uma forma de intervenção.

O gerador de números funciona com base no relógio do computador local e esta informação é impressa na parte inferior do plano de randomização. Dessa forma, a partir da introdução dos dados somados a essa “chave” pode-se fazer uma verificação ou reprodução do plano gerado (Suresh, 2011).

A alocação dos pacientes foi mantida oculta em envelopes opacos sequenciais e enumerados de forma que o responsável pela alocação não teve contato com os pacientes ou com o trabalho dos demais pesquisadores, mantendo assim o cegamento.

3.6 Procedimento para coleta de dados

Inicialmente foi realizada entrevista com os voluntários para coletar dados de identificação pessoal, realizar o MEEM e informar aos participantes todos os riscos e benefícios da pesquisa, bem como da possibilidade de desistência da participação em qualquer momento. Para os sujeitos hemiparéticos, foram colhidas também informações sobre a lesão e foi aplicada a escala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Após seleção dos indivíduos, foi solicitado aos que aceitaram participar da pesquisa que assinassem do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice A).

Durante a realização do estudo, cada voluntário hemiparético teve dois encontros com os avaliadores com um intervalo de uma semana entre eles, período de *wash-out* já bastante usado na literatura (Hummel et al., 2006; Kidgell et al., 2013; Nitsche & Paulus, 2001) para garantir que não ocorresse contaminação de uma estimulação em relação à outra. Em ordem randomizada, o sujeito hemiparético passou pelas duas condições de estimulação, A-ETCC e C-ETCC. No caso dos voluntários saudáveis, por dificuldades de adesão ao extenso protocolo houve apenas um encontro no qual eles foram submetidos a uma das condições propostas. Os avaliadores não sabiam qual o tipo de estimulação tinha sido aplicado e, no caso dos sujeitos

saudáveis, os voluntários não tinham ideia do desfecho esperado, que era de melhorar motricidade e força apenas no membro não dominante.

Para estabelecimento dos protocolos de estimulação, foi utilizada como base a teoria da rivalidade/competição inter-hemisférica. No AVC, o lado afetado encontra-se hipoativado, enquanto o não-afetado encontra-se hiperativado. A mesma teoria, pensando em sujeitos saudáveis, leva em consideração o lado dominante como hiperativo e o não dominante como hipoativo. Deste modo, a colocação dos eletrodos objetivou sempre o reestabelecimento do equilíbrio inter-hemisférico.

Na A-ETCC, foi realizada estimulação anódica no córtex motor primário do hemisfério cerebral afetado/não dominante seguida de um treino motor com duração aproximada de dez minutos e na C-ETCC, foi feita estimulação catódica também no córtex motor primário do hemisfério cerebral não afetado/dominante seguida pelo mesmo treino.

Para comparar as diferenças foram realizados bilateralmente e sempre na mesma ordem os seguintes testes e exames: *Box and Blocks Test* (BBT), teste dos Nove Buracos e Pinos (*Nine Hole Peg Test* – 9HPT), Dinamometria de Preensão Manual (DPM) e Eletroencefalografia (EEG). Os testes sempre iniciaram pelo membro não afetado, no caso dos hemiparéticos, ou pelo lado dominante, no caso dos sujeitos saudáveis.

A bateria de exames composta pelos testes supracitados foi realizada em três tempos distintos: antes do protocolo de estimulação (T_0), entre a ETCC e o treino motor (T_1), e imediatamente após o treino (T_2). Os testes e a sequência destes durante o procedimento podem ser vistos de forma mais detalhada na Figura 2.

3.7 Protocolos de Avaliação e Estimulação

3.7.1 BOX AND BLOCKS TEST (BBT)

O BBT é um teste de destreza manual grossa, que consiste na transferência de cubos entre duas metades de uma caixa (Mathiowetz, Volland, Kashman, & Weber, 1985) com dimensão de 53,7 cm por 25,4 cm na base e que é dividida em duas metades por uma

	Condição A	Condição B
	☒	☒
T_0	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG ☐ A-ETCC	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG ☐ C-ETCC
T_1	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG ☐ Treino motor	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG ☐ Treino motor
T_2	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG	☐ BBT ☐ 9HPT ☐ Dinamometria ☐ EEG

Figura 2 Disposição de testes e intervenções nas diferentes condições

Nota: T_0 : Avaliação inicial; T_1 : Avaliação pós estimulação; T_2 : Avaliação pós treino

Fonte: Arquivo pessoal

placa de madeira mais alta que as bordas. Os blocos, em forma de cubos, têm lados de 2,5 cm e somam um total de 150 unidades (Soares, Kerscher, Uhlig, Domenech, & Borges Junior, 2011).

A caixa foi posicionada, longitudinalmente, em frente ao paciente, a uma distância fixa e com os cubos colocados do lado a ser testado. Todas as informações referentes ao teste foram dadas ao paciente e o teste sempre iniciou com membro não afetado, tendo um tempo de 15 segundos para familiarização, conforme sugerem Soares *et al.* (2011).

Após a familiarização, o paciente teve um minuto para transferência dos blocos de um compartimento para o outro da caixa com cada membro e o avaliador contou os blocos transferidos nesse intervalo de tempo. Quando dois ou mais blocos foram transportados ao mesmo tempo, apenas um bloco foi considerado e quando algum bloco que tinha sido transportado corretamente ultrapassou a divisória, mas caiu fora da caixa foi contado como bloco válido, conforme proposto por Mathiowetz *et al.* (1985).

3.7.2 TESTE DOS NOVE BURACOS E PINOS (9HTP)

O teste consiste na avaliação da destreza manual utilizando um tablado de madeira com encaixe para nove pinos. A prancha de madeira com 100 x 100 x 20 mm contém nove buracos de 10 mm de diâmetro e 15 mm de profundidade para o encaixe dos pinos, que têm 9 mm de diâmetro e 32 mm de comprimento (Soares *et al.*, 2011).

O tablado foi posicionado na mesa em frente ao paciente a uma distância fixa e com todos os pinos desencaixados. Iniciando pelo membro afetado, o paciente realizou o teste uma vez com cada mão. Após 15 segundos de familiarização, o participante foi orientado a retirar e recolocar todos os pinos para que fosse cronometrado o tempo total para completar a tarefa, sem que este ultrapassasse 300 segundos.

3.7.3 DINAMOMETRIA (DPM)

A DPM é um método para mensurar a força de preensão manual podendo ser um indicador objetivo da funcionalidade do membro superior (Baptista, Machado, Pereira, Nadal, & Oliveira, 2013). A mudança no nível de força é um dos indícios da eficiência do SNC no controle dos movimentos da mão. Durante o movimento de preensão palmar, os músculos flexores da mão e do antebraço agem como agonistas enquanto os extensores do punho terão função de estabilização do o punho (Baptista *et al.*, 2013).

Para coleta dos dados foi utilizado o *Hydraulic Hand Dynamometer – Model J00105*, Lafayette Instrument, IN, EUA, de acordo com a padronização da Sociedade

Americana de Terapeuta de Mãos (Silva Neto, Karnikowski, Tavares, & Lima, 2012). O indivíduo foi posicionado em uma cadeira com as costas apoiadas a uma inclinação de 15 °; o antebraço foi apoiado sobre um suporte horizontal e o punho e a mão permaneceram fora do suporte. O braço foi alinhado ao tronco com aproximadamente 0 ° de abdução do ombro e cotovelo aproximadamente a 105 °. O movimento de preensão palmar com força máxima foi realizado com antebraço em posição neutra.

Três medidas foram realizadas em cada membro imediatamente após a familiarização e conhecimento do equipamento. Cada contração teve duração de 5 segundos e foi precedida do estímulo verbal “Três, dois, um...vai” executado pelo mesmo avaliador, para todos os sujeitos, com 30 segundos de repouso entre cada contração. O valor utilizado como dado para análise foi a média aritmética das três mensurações obtidas a partir da força de preensão aplicada no dinamômetro. (Silva Neto *et al.*, 2012).

3.7.4 ELETROENCEFALOGRAFIA (EEG)

Foi utilizado o sistema de EEG (actiCHamp, Brain Products, Herrsching, Alemanha) com 32 eletrodos ativos interligado a um notebook com o software PyCorder para o registro das atividades eletrofisiológicas com taxa de amostragem a 1024 Hz. Os eletrodos estavam conectados a uma touca permeável a ar e de tamanho ajustável à cabeça do participante (Easy-cap, Herrsching, Alemanha) com padrão de distribuição de eletrodos seguindo o posicionamento internacional 10/20 (Fp1, Fz, F3, FT9, FC5, FC1, C3, T7, TP9, CP5, CP1, Pz, P3, P7, O1, Oz, O2, P4, P8, TP10, CP6, CP2, Cz, C4, T8, FT10, FC6, FC2, F4, F8 e Fp2). Para facilitar a medida eletroencefalográfica, foi utilizado o gel SuperVisc (EasyCap GmH, Herrsching, Alemanha) entre o eletrodo e o escalpo para mediar a transdução do sinal.

Todos os participantes foram previamente instruídos a não utilizarem cremes capilares, e que estivessem com o cabelo lavado e seco, visando reduzir a resistência do sinal. A impedância (resistência) dos eletrodos foi medida com o *software BrainVision Pycorder*, e a gravação do sinal somente iniciou quando a impedância se manteve na faixa abaixo de 10 quilo-ohms (KΩ). Após ajustada a impedância, os participantes foram posicionados a uma distância de 150 cm de um monitor de 21” em uma poltrona confortável, e foi instruído que estes evitassem piscar os olhos e/ou realizassem movimentos excessivos, para reduzir o surgimento de artefatos no sinal elétrico.

A tarefa que foi realizada com o membro parético/ não dominante foi treinada e o paciente foi instruído previamente. Para a gravação do sinal, este seguiu os comandos de um vídeo com duração de dois minutos e trinta e cinco segundos, dividido da seguinte forma: nos

5 segundos iniciais apenas aparecia uma tela branca com uma marcação central; em seguida, surgia na tela a instrução “Prepare-se para Imaginar o Movimento” por 10 segundos; o comando “IMAGINE”, de imagética motora, aparecia na sequência e era exibido por 60 segundos. Após a imaginação do movimento, a tela com marcação central reapareceu por 5 segundos apenas para indicar o término da atividade. Logo em sequência, apareceu por dez segundos a tela com a instrução “Prepare-se para REALIZAR o movimento”, seguido do comando “MOVIMENTE” por 60 segundos e, ao final, a tela branca com marcação central por 5 segundos (Figura 3).

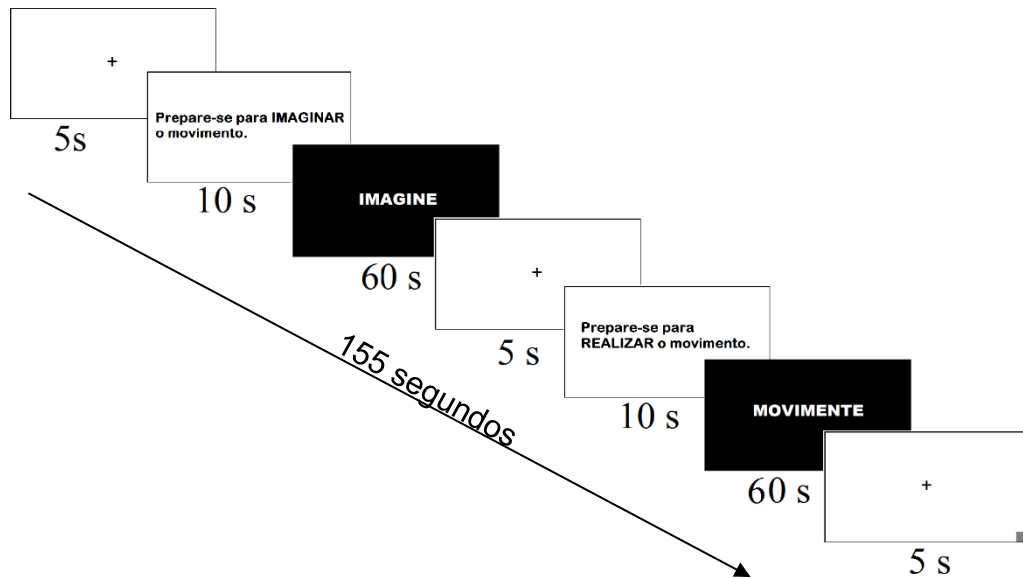


Figura 3 Disposição das imagens exibidas no vídeo de comando para o EEG
 Nota: O movimento a ser imaginado ou realizado foi ensinado antes aos participantes
 Fonte: Arquivo pessoal

Os dados foram processados no *software Brain Vision Analyzer 2.1* (Brain Products, Muchen, Alemanha), onde primeiramente o arquivo bruto foi segmentado em trinta segundo centrais de cada tarefa e em seguida foi aplicado um filtro passa alta de 0,5 Hz, passa baixa de 49,5 Hz e um filtro de nó de 60 Hz para eliminar a interferência da rede elétrica. Posteriormente os dados foram inspecionados automaticamente para eliminação dos artefatos de contração muscular com voltagem máxima permitida de 50 μ v. Após a eliminação dos artefatos, foi aplicado um método de correção de piscada automático que tem como base a resposta do eletrodo Fp2 utilizando análise de componentes independentes para eliminar os movimentos verticais, horizontais e piscadas oculares. Também foi aplicada uma nova referência a partir da média dos registros, foi estabelecido uma nova referência a partir dos 32 eletrodos e a taxa de amostragem foi reduzida para 512 Hz. Posteriormente os dados foram segmentados em porções de igual tamanho e foi aplicado o *Baseline Correction*.

O sinal foi decomposto em suas frequências constituintes com a *Fast Fourier Transform* (FFT) para dividir as bandas de frequências de acordo com a seguinte convenção: delta (0,5 a 3,5 Hz); teta (3,5 a 7,5 Hz); alfa (7,5 a 12,5 Hz) e beta (12,5 a 30 Hz). Os valores para cada tipo de onda foram utilizados também como parâmetro na exportação dos valores de análise espectral a partir do comando “*FFT BAND EXPORT*” no *Analyzer 2.1*. Para fins de análise comparativa entre os diferentes tempos ou entre os hemisférios, foram analisados os eletrodos C3 e C4 durante a imaginação do movimento e a movimentação efetiva dentro do protocolo proposto acima.

3.7.5 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA

A eletroestimulação do córtex motor primário (M1) foi realizada com o aparelho *tDCS Stimulator* (1ch) da *TCT Research*. A corrente foi de 1,5mA em um eletrodo de 35 cm² (5cm x 7cm) coberto por esponja embebida em solução salina, gerando uma densidade de corrente de 43 μ A/cm². A corrente teve uma rampa de subida de 30 segundos e um tempo total de estimulação de 13 minutos, protocolo este capaz de modificar a excitabilidade cortical por mais de uma hora, conforme descrito por Nitsche e Paulus (2001).

A colocação do eletrodo localizado na área alvo seguiu a mesma posição do sistema 10-20, nos pontos C3 e C4, córtex motor primário. O eletrodo ativo, retangular, teve seu lado de maior comprimento colocado perpendicularmente à fissura sagital do crânio. O eletrodo “referência” foi colocado na região supra orbital contralateral ao eletrodo “ativo”.

A identificação dos pontos tem como referência três acidentes anatômicos: *Nasion*, área deprimida situada entre os olhos e acima do nariz; *Inion*, saliência occipital onde se inserem os ligamentos occipitais e o músculo trapézio - cuidadosamente localizado por palpação antes da colocação dos eletrodos; e Vertex, o ponto mais alto do crânio situado na linha que une o *nasion* ao *inion*.

Após a detecção do ponto Vertex (Cz), mediu-se a distância entre os pontos pré-auriculares, que se localizam na raiz do zigomático, passando pelo Cz. Em uma distância de 30% acima do ponto pré-auricular localiza-se o ponto central (C3 e C4) do EEG, com localização semelhante à Figura 4.

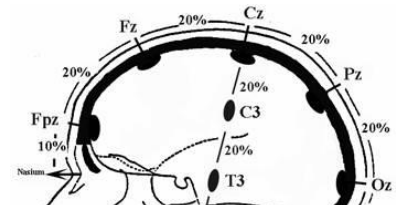


Figura 4 Sistema 10-20 de EEG
Fonte: Disponível em *google imagens*

3.7.6 TREINO MOTOR

Para simular brevemente um protocolo de reabilitação, foram escolhidas atividades de motricidade fina do protocolo de *shaping* da Terapia de Restrição e Indução ao Movimento (Taub, Miller, & Novack, 1993). Devido ao longo tempo de experimentação, foi realizado treino motor envolvendo apenas seis das vinte atividades propostas no protocolo.

Salienta-se que o intuito da atividade não foi de aprendizado motor real ou reabilitação, mas comparar os efeitos agudos da aplicação da ETCC sozinha e seguido por técnicas de reabilitação motora. Dessa forma, cada atividade foi realizada por um minuto seguida de um descanso de cerca de 30 segundos entre as atividades. As tarefas, realizadas apenas com o membro afetado/mão não dominante, foram separadas de modo que os movimentos grossos constituíram a primeira parte do treino e o treino completo totalizou cerca de 10 minutos. Foi explicado aos voluntários que esta etapa não consistia de um teste, mas que este deveria realizar as atividades com a melhor destreza e agilidade possível. As tarefas e os materiais utilizados foram:

Atividade 1: Colher e Feijão

- ✓ Material necessário: Dois pratos plásticos (raso e fundo), uma colher e feijões.
- ✓ Modo de execução: O paciente foi instruído a transferir feijões de um prato fundo colocado à frente da linha média de seu corpo para um prato raso colocado em frente ao lado afetado.

Atividade 2: Empilhando Cubos

- ✓ Material necessário: Jogo de cubos de empilhar
- ✓ Modo de execução: Os cubos foram colocados à frente da linha média do paciente e este foi instruído a empilhar o máximo de cubos possíveis.

Atividade 3: Bolinhas de Gude e Caneco

- ✓ Material necessário: Bolinhas de gude e um caneco plástico simples.
- ✓ Modo de execução: O paciente foi instruído a transferir as bolinhas de gude de um prato situado à frente de sua linha média para um caneco à frente do seu lado afetado usando a pinça de 2 dedos (polegar/indicador).

Atividade 4: Jogo Resta 1

- ✓ Material necessário: Jogo “Resta 1”
- ✓ Modo de execução: O paciente foi instruído a desencaixar e em seguida encaixar as peças situadas à frente do seu lado hemiparético no tabuleiro.

Atividade 5: Virar dominós

- ✓ Material necessário: Um jogo de dominós com peças médias.
- ✓ Modo de execução: O paciente foi instruído a virar os dominós colocados à frente do centro do corpo do paciente.

Atividade 6: Fichas e Feijões

- ✓ Material necessário: Fichas de pôquer, feijões e dois pratos plásticos
- ✓ Modo de execução: Os voluntários foram instruídos a transferir as fichas do prato fundo para o prato raso. O prato fundo, ao centro do corpo do paciente com fichas e feijões, e o prato raso, vazio, à frente do lado parético.

3.8. Processamento e análise dos dados

A tabulação e digitação do banco de dados foi realizada no programa Excel - Microsoft Office com dupla entrada por dois digitadores diferentes em momentos diferentes e ao término da digitação os dois bancos de dados foram comparados para a criação da versão definitiva.

Os dados foram transferidos para o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para análise das variáveis. Foi realizada análise descritiva com medidas de tendência central e de dispersão para variáveis numéricas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas além da estatística inferencial mais adequada a cada caso e foi considerado um nível de significância de 5%.

3.9. Questões de segurança

Embora exista apenas um baixo risco e poucos efeitos colaterais advindos da eletroestimulação, cada paciente respondeu a um questionário de segurança no final da sessão a fim de monitorar os efeitos adversos. Um dos critérios de segurança foi o cessamento da sessão com subsequente atenuação/desaparecimento dos sintomas caso algum dos efeitos colaterais ocorresse em uma intensidade que o participante considerasse incômoda.

Ao final de cada sessão foi realizado o questionário desenvolvido por Brunoni *et al.* (2011) com os participantes (Anexo 1). O referido questionário possibilita a avaliação dos efeitos colaterais e a possível interrupção do protocolo caso efeitos adversos intensos e/ou frequentes sejam identificados.

3.10. Aspectos éticos

A pesquisa obedeceu aos critérios éticos estabelecidos na Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo aprovada sob CAAE 54793516.6.0000.5188. O protocolo estabelecido neste estudo oferece risco mínimo para a saúde dos participantes da pesquisa. Embora a literatura relate que a passagem da corrente não é percebida pela maior parte dos participantes, possíveis efeitos adversos podem ser relatados, tais como: cefaleia transitória leve de pequena duração, sensação de prurido e eritema transitório leve no local da estimulação. Sintomas como náusea, dificuldade de concentração, fosfenos visuais e vertigem, embora com menor prevalência, podem ser relatados. Estes efeitos podem ser minimizados por meio de aumento (rampa de subida de 30 segundos) e diminuição gradual da corrente elétrica durante o início e o fim da sessão, como utilizado no presente estudo. Os participantes foram informados diversas vezes que poderiam desistir de fazer parte da pesquisa a qualquer momento e que os dados seriam tratados com confidencialidade

4 RESULTADOS

Para facilitar o entendimento das diversas variáveis, as siglas GE (Grupo Experimental, composto por hemiparéticos) ou GC (Grupo Controle, composto por pessoas saudáveis) poderão ser inseridas subscritas ao lado da variável de interesse (BBT_{GE} , BBT_{GC}) bem como as iniciais A para indicar membro afetado e ND para indicar membro não dominante (BBT_A , BBT_{ND}).

4.1 Estatística descritiva: detalhamento da amostra

Tabela 1 Dados sociodemográficos - Grupo Experimental

Indivíduos	1	2	3	4	5	Média
Idade	57	63	57	50	59	57,2 ±4,71
Gênero	F	M	F	M	F	
Dominância	D	D	D	D	D	
Hemisfério afetado	E	D	D	E	E	
Tempo de lesão	7 meses	32 meses	20 meses	12 meses	8 meses	15,8 meses
NIHSS	2	5	5	3	3	
Sequência de estimulação	A – C	C	C – A	A – C	C – A	

Legenda: F: feminino; M: masculino; D: direito; E: esquerdo A: A-ETCC; C: C-ETCC

Fonte: Dados da pesquisa, 2016

Após a formação do GE, foi observada a média de idade e proporção entre homens/mulheres para que pudesse ser formado o GC. A semelhança entre os grupos pode ser identificada ao comparar as Tabelas 1 e 2.

Tabela 2 Dados sociodemográficos - Grupo Controle

Indivíduos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média
Idade	60	57	62	64	69	50	53	51	54	57	57,7 ± 6,07
Gênero	F	F	F	M	F	M	F	M	M	F	
Dominância	D	D	D	D	D	E	D	D	D	D	
Tipo de estimulação	A	A	A	A	A	C	C	C	C	C	

Legenda: F: feminino; M: masculino; D: direito; E: esquerdo A: A-ETCC; C: C-ETCC

Fonte: Dados da pesquisa, 2016

4.2 Efeitos Adversos

Os efeitos adversos referidos durante a estimulação estão descritos em quantidade de manifestação na Figura 5, sendo o sintoma mais presente o formigamento em intensidade intermediária, não sendo suficiente para que nenhum indivíduo solicitasse a interrupção da estimulação. No entanto, um dos participantes desistiu de participar do estudo após relatar

incômodos pela grande quantidade de testes associada ao efeito de formigamento causado pela aplicação da estimulação.

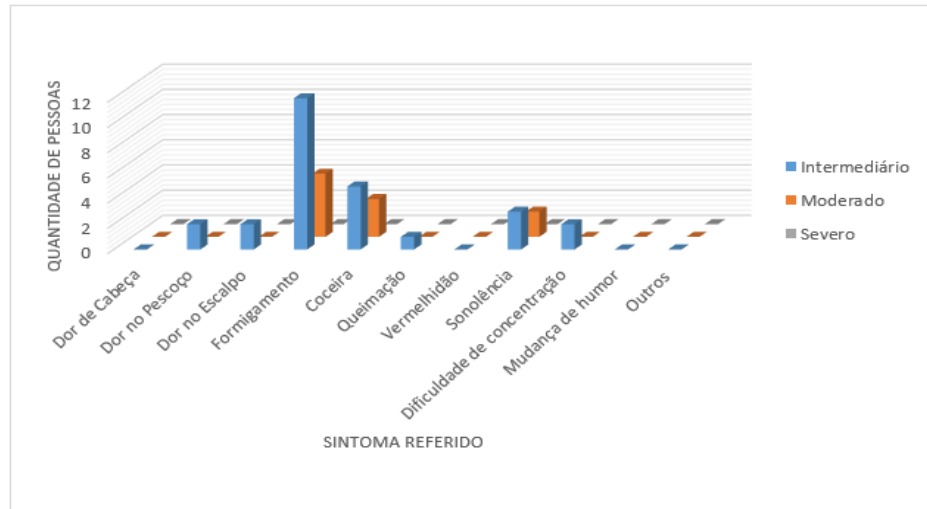


Figura 5 Distribuição dos sintomas adversos causados pela ETCC durante o estudo

Fonte: Arquivo pessoal

Nota: Vale salientar que a escala proposta mensurava a intensidade entre Ausente, Intermediário, Moderado e Severo

4.3 Déficit ipsilesional

No sentido de identificar possíveis déficits de motricidade ipsilesional nos indivíduos paréticos, foi realizada comparação entre o hemisfério ipsilesional (hemiparéticos) e o membro superior não dominante dos sujeitos saudáveis. Nessa análise, houve diferença estatisticamente significativa entre as pontuações do T₀ nos parâmetros de destreza manual, porém não houve diferença em relação à variável de força, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 Análise estatística das escalas BBT, 9HPT e DIN para os grupos GE e GC antes de qualquer intervenção

Instrumentos	Grupos		Z	p-valor
	GP _{NA}	GS _{ND}		
BBT	53,07 ± 8,40	71,2 ± 9,05	-3,594	<0,001 ^{(a)*}
9HPT	30,30 ± 3,09	16,8 ± 5,74	-4,079	<0,001 ^{(a)*}
DPM	17,20 ± 5,06	27,7 ± 8,43	-0,898	0,369 ^(a)

^(a) Teste de Wilcoxon

Nota: *Resultado significativo: p-valor<0.05

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016

4.4 Testes de Funcionalidade

Em relação à análise inferencial do membro afetado, foi realizado o teste de Friedman e não foi encontrada diferença entre os grupos. No entanto, ao realizar testes individuais pareados entre os diferentes tempos no grupo experimental, foi encontrada diferença

estatisticamente significativa entre T_0 e T_1 para o BBT_A e entre T_0 e T_2 para o $9HPT_A$. Nos indivíduos saudáveis foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas entre T_0 e T_2 para o $9HPT_{ND}$, considerando um nível de significância de 5% (Tabela 4).

Tabela 4 Análise estatística das escalas BBT e 9HPT para os grupos GP e GS

GRUPO	ESCALA	Tempos de Avaliação		Z	p-valor
		T_0	T_1		
Paréticos	BBT_A (n° de blocos)	$34 \pm 15,6$	$34,56 \pm 16,86$	-2,106	0,035 ^(a)
Paréticos	$9HPT_A$ (segundos)	$89,56 \pm 66,82$	$86,58 \pm 59,41$	-2,077	0,038 ^(a)
Saudáveis	$9HPT_{ND}$ (segundos)	$23,10 \pm 2,59$	$21,7 \pm 3,24$	-2,016	0,044 ^(a)

^(a) Teste de Wilcoxon

Nota: Resultado significativo: p-valor<0.05

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016

Em relação ao membro que não era o alvo da estimulação, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos resultados do BBT, 9HPT e para a Dinamometria, em nenhum dos tempos propostos.

Para visualizar melhor a diferença no membro alvo da estimulação entre os três tempos distintos foi realizada uma conversão em percentual que levou em consideração a primeira medida como 100% e os valores referentes aos efeitos após ETCC e após a somação da ETCC e do treino motor. Nas figuras abaixo pode-se observar a variação percentual dos dois grupos em relação ao *Box and Blocks Test*:

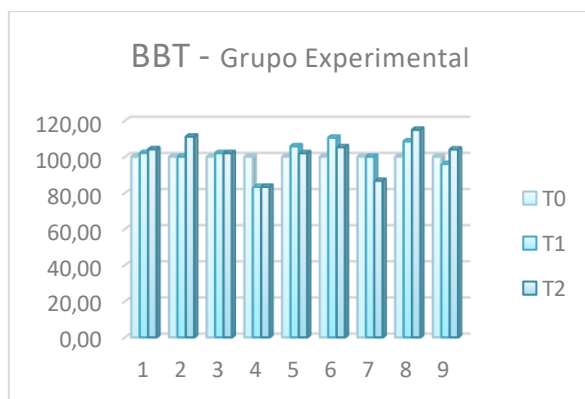


Figura 6 Variação da pontuação individual do BBT nos três tempos de avaliação (GE)

Fonte: Arquivo pessoal

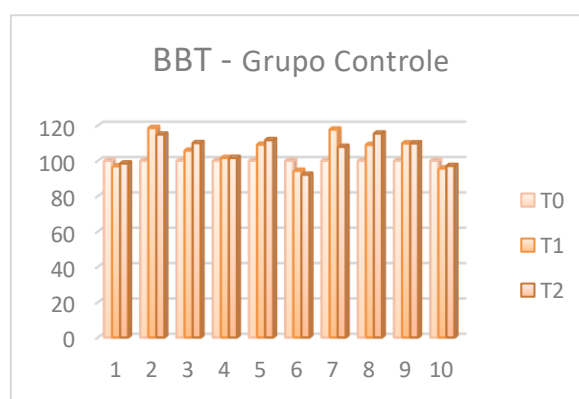


Figura 7 Variação da pontuação individual do BBT nos três tempos de avaliação (GC)

Fonte: Arquivo pessoal

Nas Figuras 6 e 7, podem-se observar a variação com base no valor inicial entre a quantidade de blocos transferidos em um minuto nos grupos controle e experimental ao longo de T_0 , T_1 , e T_2 . É importante salientar que uma maior quantidade de blocos implica em um melhor desempenho motor. Nas Figuras 8 e 9, de forma similar, podem ser observada a variação entre T_0 , T_1 , e T_2 da média de força de preensão manual no GE e GC, respectivamente.

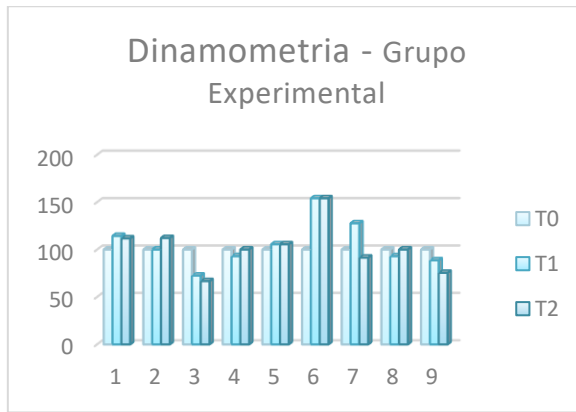


Figura 8 Variação da pontuação individual da DPM nos três tempos de avaliação (GE)

Fonte: Arquivo pessoal

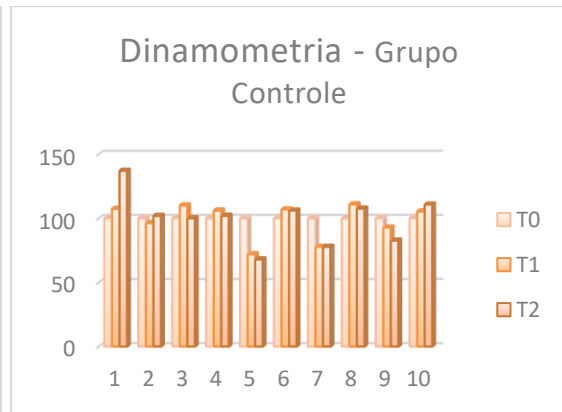


Figura 9 Variação da pontuação individual da DPM nos três tempos de avaliação (GC)

Fonte: Arquivo pessoal

Nas Figuras 10 e 11 pode-se observar a variação entre o tempo levado para executar o 9HPT nos tempos T₀, T₁, e T₂ para os grupos GS e GP, respectivamente. No entanto, vale salientar que um menor tempo implica em um melhor desempenho motor para esta tarefa.

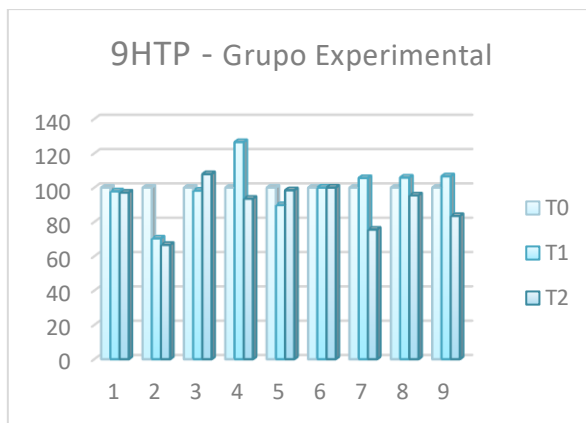


Figura 10 Variação da pontuação individual do 9HPT nos três tempos de avaliação (GE)

Fonte: Arquivo pessoal

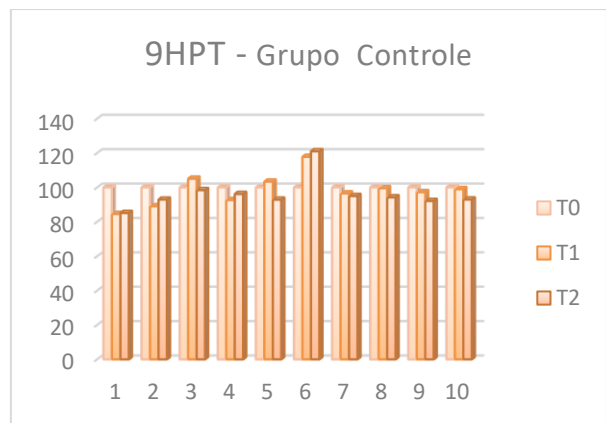


Figura 11 Variação da pontuação individual do 9HPT nos três tempos de avaliação (GC)

Fonte: Arquivo pessoal

4.5 Eletroencefalograma (EEG)

Para analisar os dados do EEG, foram geradas as médias de variação nas bandas de frequência nos eletrodos C3 e C4 por grupo com *Analyzer 2.1* a partir dos valores individuais para cada tipo de onda. A Figura 12 mostra a diferença entre o hemisfério afetado e o não afetado para o GE bem como a diferença entre o não dominante e dominante no GC durante execução da tarefa de imaginação do movimento proposta no estudo. A Figura 13 traz a mesma comparação entre os hemisférios cerebrais porém durante a realização ativa do movimento.

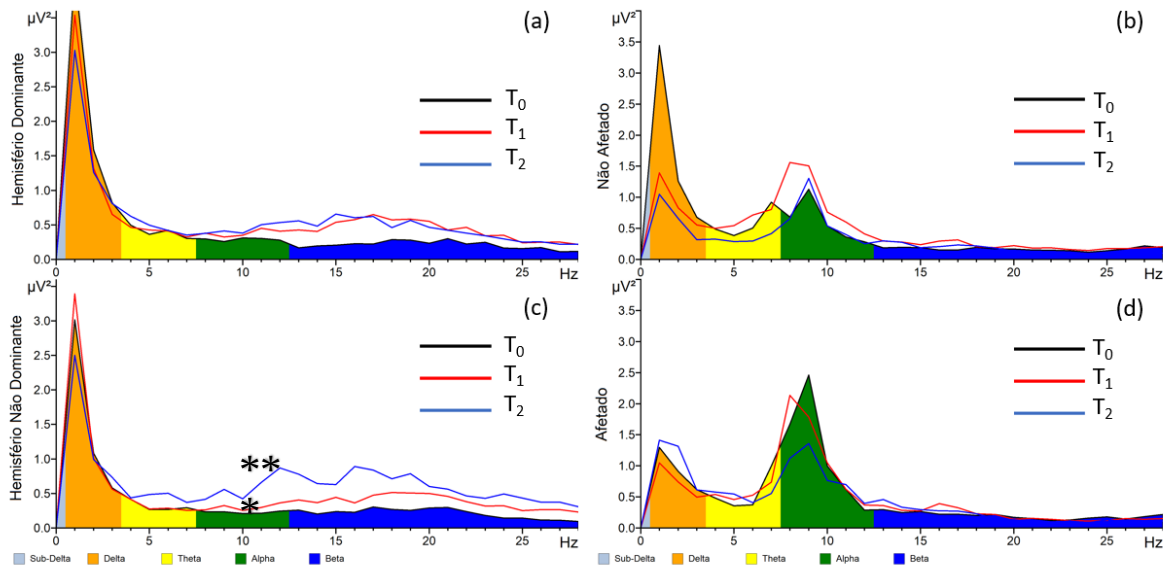


Figura 12 Variação de amplitude na frequência espectral das bandas Alfa, Beta, Delta e Teta durante a imaginação de movimento do índice parético/não dominante

(a) GC: hemisfério dominante; (b) GE: hemisfério não afetado; (c) GC: hemisfério não dominante; (d) GE: hemisfério afetado.

*Diferença estatisticamente significativa (p-valor<0.05) entre T0 e T1

**Diferença estatisticamente significativa (p-valor<0.05) entre T0 e T2

Fonte: Arquivo pessoal

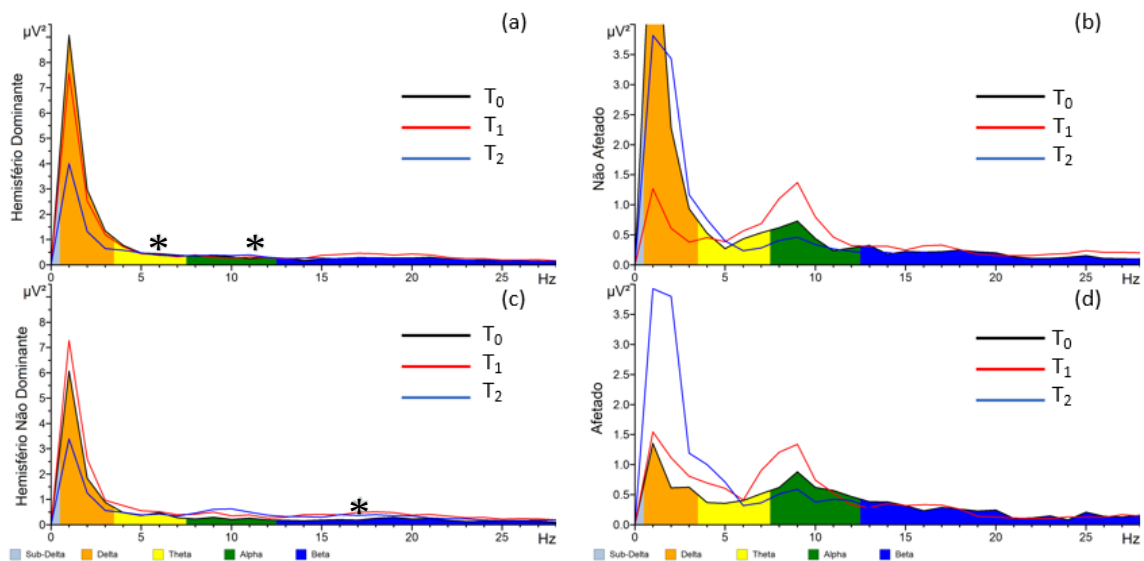


Figura 13 Variação de amplitude na frequência espectral das bandas Alfa, Beta, Delta e Teta durante a movimentação do índice parético/não dominante

(a) GC: hemisfério dominante; (b) GE: hemisfério não afetado; (c) GC hemisfério não dominante; (d) GE: hemisfério afetado.

*Diferença estatisticamente significativa (p-valor<0.05) entre T0 e T1

**Diferença estatisticamente significativa (p-valor<0.05) entre T0 e T2

Fonte: Arquivo pessoal

A análise estatística das magnitudes da frequência espectral do EEG levou em consideração os valores médios obtidos da variação de amplitude das ondas dos espectros Alfa,

Beta, Delta e Teta. Partindo de um nível de 5% de significância, houve diferença estatística apenas para o GC, onde houve diferença no hemisfério não dominante (*alvo da terapia*) na magnitude das ondas Beta durante a tarefa de movimentação do índice e para Alfa (*ritmo sensoriomotor*) durante as tarefas de imaginação do movimento e de movimentação (Tabela 5).

Tabela 3 Análise estatística da frequência espectral do GC no hemisfério não dominante durante realização da atividade com a mão não dominante

Tarefa	Banda de frequência	Tempos de Avaliação		Z	p-valor
		T_0	T_1		
Imaginação	Alfa	$2,01 \pm 1,47$	$2,62 \pm 1,38$	-2,510	0,012 ^(a)
		T_0	T_2		
Imaginação	Alfa	$2,01 \pm 1,47$	$2,78 \pm 1,48$	-2,903	0,004 ^(a)
Movimentação	Beta	$3,60 \pm 2,34$	$4,05 \pm 2,07$	-2,197	0,028 ^(a)

^(a) Teste de Wilcoxon

Nota: Resultado significativo: p-valor<0.05

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016

5 DISCUSSÃO

Embora exista uma ideia generalizada de que a ETCC é uma técnica segura com efeitos adversos leves e transitórios, o que provavelmente acontece é um viés de publicação onde os efeitos adversos não são bem estudados ou relatados nos estudos (Brunoni et al., 2011). O protocolo de avaliação proposto por Brunoni et al., 2011, utilizado neste estudo, lista os efeitos mais comuns e quantifica sua intensidade entre ausente, intermediário, moderado ou severo e ainda busca identificar se o indivíduo atribui à estimulação o surgimento do sintoma.

Neste estudo, apenas alguns dos efeitos contidos no questionário foram relatados, não sendo queixa de nenhum participante mudanças de humor, vermelhidão na pele ou dor de cabeça. Dentre os efeitos adversos relatados no estudo, o mais frequente foi o formigamento - 16 vezes entre intermediário e severo-, seguido por coceira, sonolência, dificuldade de concentração, dor no pescoço, dor no escalpo e queimação. Entretanto, é válido salientar que mesmo com pequenos efeitos adversos, estes ainda foram um dos motivos que dificultaram a adesão de um dos participantes.

No presente estudo, buscou-se identificar uma possível diminuição de desempenho na motricidade e força no hemicorpo não afetado antes de qualquer procedimento de intervenção, hipótese confirmada em relação à destreza manual. Esse déficit também foi encontrado no estudo de Metrot et al.(2013) que encontrou diferença em relação a um grupo saudável no BBT, 9HPT e na avaliação cinemática do movimento de alcançar e agarrar objetos. O referido estudo traz que essa diferença foi encontrada até pelo menos três meses após a instalação do AVC. O estudo aqui apresentado indica que esta diferença permanece após mais tempo de lesão, visto que o tempo médio de lesão foi de 15 meses. Corroborando os achados das medidas funcionais, porém sem confirmação estatística, as Figuras 12.a e 12.b mostram a discrepância no comportamento da variação de amplitude das bandas de frequência do hemisfério não lesionado de hemiparéticos com o não dominante de voluntários saudáveis, principalmente em relação às ondas alfa de baixa frequência e às ondas teta de alta frequência.

Para avaliação aprofundada da magnitude do déficit ipsilesional proposto, é importante observar que para comparação, tomou-se como referência o membro não dominante nos indivíduos saudáveis e o não afetado dos hemiparéticos, independente de sua dominância. Na composição do grupo de hemiplégicos, todos os pacientes eram destros e 60% destes teve seu lado dominante afetado. Desta forma, 40% dos hemiplégicos tiveram como membro de referência para esta avaliação seu membro dominante. Em relação ao GC, foi utilizado como referência apenas o membro não dominante.

Deste modo, dever-se-ia encontrar pouca ou nenhuma diferença entre os grupos, visto que estes estão pareados quanto a sexo e idade e, no entanto, 40% dos hemiplégicos teve seu lado dominante comparado com o não dominante de pessoas saudáveis. Contudo, esse fato não foi suficiente para fazer com que essa diferença não fosse estatisticamente significativa, o que chama atenção para a magnitude do prejuízo funcional do lado tido como não afetado.

Em relação à destreza manual e força, foi avaliado também no estudo o efeito da estimulação sobre o membro não alvo da estimulação (dominante e não afetado para os indivíduos saudáveis e hemiparéticos, respectivamente) buscando encontrar diferenças provenientes da inibição proveniente da estimulação no hemisfério dominante/não afetado. No entanto, não houve nenhuma diferença no membro dominante nem no membro não afetado (membros não-alvo da estimulação) nos testes propostos. Este fato, reforça a inexistência de efeito do aprendizado da repetição dos testes dentro deste protocolo de estudo, evidenciando que as diferenças encontradas foram unicamente provenientes da associação da estimulação e treino motor e não pela repetição na execução de testes.

Em relação aos testes de funcionalidade propostos no estudo, foi encontrada uma diferença sutil em relação ao número de blocos transferidos no BBT pós-ETCC para o GE, o que indica um efeito agudo da estimulação sobre a destreza manual grossa. Em relação à destreza manual final foi encontrada diferença apenas após o treino motor, o que indica possivelmente efeito somatório da estimulação e do treino motor ou um possível efeito retardatório da ETCC.

No GC foi encontrada melhora da performance motora apenas em relação à motricidade fina e ao comparar T0 e T2, indicando novamente possível efeito somatório da estimulação e do treino motor ou um possível efeito retardatório da ETCC. No entanto, em nenhum dos grupos foi encontrada diferença na força entre os tempos propostos no estudo.

O estudo de Fusco et al. (2014b) com hemiparéticos associou ETCC e reabilitação em um protocolo de estimulação semelhante ao presente estudo e encontrou melhora na execução do 9HPT, porém, não obteve efeito na força de preensão manual e de pinça dos dedos, similarmente a este estudo. Com resultados também semelhantes aos aqui apresentados, pode-se citar os estudos de Kim, Ohn, Yang, Park, e Jung, (2009) e o de Cha, Ji, Kim, e Chang, (2014) que encontraram efeito da ETCC anódica sobre a funcionalidade da mão por meio do BBT.

O estudo de Kim et al. (2009), que utilizou apenas ETCC real ou simulada, encontrou uma melhora na funcionalidade por pelo menos 60 minutos após a aplicação da ETCC. Já o estudo de Cha et al. (2014) teve um protocolo mais extenso e associado a um treino de funcionalidade e encontrou no grupo com ETCC melhor desempenho motor de membros

superiores e inferiores na Fugl Meyer Assessment Scale (FMAS) além de melhor pontuação no BBT.

Em relação à destreza manual/motricidade fina avaliada por meio de escalas como JTHFT, 9HPT e PPT, os estudos de Bolognini et al. (2011), Fregni et al. (2005), Fusco et al. (2013), Lefebvre et al. (2014) e Sattler et al. (2015) encontraram evidências favoráveis ao uso da ETCC em pelo menos uma de suas abordagens de estimulação – catódica, anódica ou bi-hemisférica.

Nesse sentido, torna-se importante também citar o estudo de Au-Yeung, Wang, Chen, e Chua, (2014) que utilizou um protocolo que difere do aqui apresentado apenas pela inexistência de treino motor associado à ETCC e não obteve diferença na força nem na motricidade fina. Todavia, os dados aqui apresentados mostraram diferença quanto à motricidade fina após o treino motor, o que reforça a teoria de efeito somatório da ETCC e do treino motor.

Contrariamente aos dados apresentados, o estudo de Mortensen, Figlewski, e Andersen, (2016) associou ETCC anódica com Terapia Ocupacional por cinco dias consecutivos e obteve melhora no teste de força, porém não em um teste de destreza manual, o Jebsen Taylor Hand Function Test (JTHFT). Ainda em relação a aplicação em dias consecutivos e resultados não favoráveis à utilização da tDCS pode-se citar o estudo de Fusco e colaboradores, (2014a), com intensidade de corrente 43 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, em dez dias seguidos de estimulação real ou simulada associada a fisioterapia, e que não encontrou nenhum efeito adicional da estimulação na destreza e força do membro superior.

Também é importante citar estudos com os de Hesse et al. (2011), Straudi et al. (2016), que associaram a ETCC com treinamento assistido por robótica e não identificaram nenhum efeito adicional da estimulação na pontuação do BBT

Em um contexto geral, muitos estudos não obtiveram efeito de ganho de força com ETCC (Au-Yeung et al., 2014; Fusco et al., 2014; Goh, Chan, & Abdul-Latif, 2015; Goodwill, Teo, Morgan, Daly, & Kidgell, 2016), assim como ocorreu no presente estudo. Ainda assim, no cenário atual também existem diversos estudos que encontraram aumento da força, quer seja de preensão manual ou de pinça (Bolognini et al., 2011; Hummel et al., 2006; Mortensen et al., 2016), não tornando possível determinar se a ETCC apresenta realmente um padrão de influência sobre a força.

Quanto à definição da forma de aplicação da ETCC alguns pontos merecem bastante atenção, como montagem dos eletrodos (catódica, anódica ou bihemisférica), tempo de aplicação, intensidade de corrente, localização dos eletrodos, e momento de aplicação da estimulação - antes, durante ou após terapias motoras. No tocante à montagem dos eletrodos, o estudo de Mahmoudi et al. (2011) demonstrou que ETCC bilateral, anódica e catódica (com

eletrodo referência cefálico) induziram melhora na resposta do JTHFT, porém a ETCC simulada e o uso do eletrodo de referência em uma posição extra cefálica não induziram o mesmo efeito.

Já em relação ao tempo de aplicação, sabe-se que treze minutos de aplicação da A-ETCC gera alterações da excitabilidade cortical por mais de uma hora (Nitsche & Paulus, 2001), embora existam protocolos que variem entre 10 minutos e 30 minutos (Cunningham et al., 2015). Durante a revisão bibliográfica para este estudo, não foi possível determinar influências do tempo de estimulação na existência ou mesmo na intensidade dos resultados obtidos ou não. Outro ponto importante foi abordado no estudo de Kidgell et al., (2013) que demonstrou que diferentes correntes (0,8mA; 1mA e 1,2mA) modulam a excitabilidade cortical de maneira similar.

Muitos estudos que buscam melhora da performance motora por meio do equilíbrio inter-hemisférico, seja em indivíduos saudáveis ou em estudos com pessoas com sequelas de AVC, utilizam os pontos C3 e C4, que estão envolvidos de forma crucial nos processos de execução motora e formação/consolidação da memória motora em humanos e animais (Fritsch et al., 2010). No entanto, estudos com o de Cunningham et al., (2015) utilizaram outras áreas para a estimulação, como área motora suplementar e córtex pré-motor e também obtiveram melhor desempenhos nos grupos com estimulação real.

No tocante ao momento ideal para aplicação da estimulação em relação a terapias motoras, a estimulação pode ser aplicada antes da reabilitação, buscando o efeito de aprimoramento ou *priming effect*; durante a reabilitação, com intuito de aumentar o efeito da terapia; ou ainda após, para favorecer o processo de consolidação do aprendizado motor (Fusco et al., 2014b). Nesse contexto, o estudo de Cabral et al. (2015) comparou a estimulação antes, durante e após o treino motor e encontrou efeito de aumento da excitabilidade corticoespinal apenas quando a A-ETCC foi aplicada antes do treino motor, afirmando que a otimização da plasticidade induzida pelo treino ocorre apenas quando a estimulação é utilizada antes do treino motor.

O treino motor proposto neste estudo não apresentou diferenças quando analisado individualmente, todavia esse não foi o objetivo deste, visto que se exige um protocolo continuado para gerar efeitos. Entretanto sua importância justifica-se pela necessidade de entendimento sobre a interação entre a ETCC e as terapias motoras. Estudos como o de Fritsch et al. (2010) trazem que a ETCC aplicada na ausência de treino motor não melhora a habilidade motora, sugerindo é necessária atividade específica juntamente à aplicação da ETCC para atingir esse objetivo. Esse fato chama atenção também para os resultados de estudos com um

único dia de intervenção e alguns resultados controversos, posto que há indícios de que a frequência de coativação sináptica é relevante para os resultados do ETCC (Fritsch et al., 2010).

Em relação ao EEG é importante observar que mesmo nas bandas de frequência onde não houve diferença estatisticamente significativa, houve modificação da amplitude média entre T_0 , T_1 , e T_2 . Outro ponto importante que pode ser observado nas imagens é a grande diferença no comportamento da variação de amplitude das bandas de frequência entre as do GC e do GE mesmo quando o hemisfério não lesionado é observado (Figura 12.b) principalmente nas ondas alfa de baixa frequência, ritmo *mu*, e nas ondas teta de alta frequência.

De forma análoga à Figura 12, pode-se observar em relação à tarefa de movimentação do índice parético/não dominante, que mesmo nas bandas de frequência onde não houve diferença estatisticamente significativa, houve modificação da amplitude média entre T_0 , T_1 , e T_2 , principalmente para o GE. Devido à escala, a diferença entre T_0 , T_1 , e T_2 no GC não está bem visualizada (Figura 13.a e 13.c). Embora não exista diferença estatisticamente significativa, nota-se uma grande diferença em todas as bandas de frequência entre os valores médios de T_0 , T_1 , e T_2 no GE. Outro ponto também interessante que pode ser extraído das Figuras 13.c e 13.d é a aparente semelhança no traçado entre o hemisfério afetado e o não afetado após a estimulação (T_1 , em vermelho) e após o treino motor (T_2 , em azul) em relação à movimentação do índice da mão parética, aparentando maior semelhança do hemisfério afetado com o hemisfério sadio após a aplicação do protocolo completo.

Outro ponto importante a ser levantado é a boa funcionalidade do GE (necessária para execução deste protocolo) que pode ser confirmada pela baixa pontuação do NIHSS apresentada ($3,6 \pm 1,34$). O NIHSS é uma ferramenta de avaliação válida, reproduzível, e que mede clinicamente os déficits neurológicos após um AVC podendo predizer a magnitude da lesão, servindo assim como medida da gravidade do AVC (Martin-Schild et al., 2011). Uma pontuação próxima a zero indica boa funcionalidade e, no presente estudo, os voluntários hemiparéticos apresentaram uma pontuação muito baixa, significando poucos déficits funcionais.

Este fato pode ter influenciado numa melhora funcional menos expressiva, fato também relatado no estudo de Hummel e colaboradores (2006), onde a partir de uma estratificação baseada do nível de déficit motor, foi encontrado que os voluntários com maiores déficits, apresentaram proporcionalmente o dobro do ganho dos voluntários com maior funcionalidade. Essa maior funcionalidade, implica possivelmente em uma melhor relação no equilíbrio inter-hemisférico e relaciona-se diretamente com a teoria da plasticidade homeostática.

Fusco e colaboradores (2014b) discutem que o efeito facilitatório da A-ETCC, bem como o inibitório da C-ETCC, aparentemente baseiam-se na plasticidade homeostática cortical e esse mecanismo neural prevê que a facilidade com que se modula a força de conexão sináptica depende da quantidade de atividade prévia. Seguindo esse raciocínio, o estudo de Fujiyama e colaboradores (2017) aplicou em um de seus grupos de idosos saudáveis C-ETCC antes da A-ETCC ambos no córtex motor alvo e obteve uma melhor resposta no grupo que teve a aplicação da corrente inibitória como estímulo pré-condicionante para os efeitos da A-ETCC.

A teoria da plasticidade homeostática, dessa forma, também está possivelmente envolvida no pequeno efeito apresentado pelos grupos neste estudo, visto que, como critérios de inclusão o paciente hemiparético teria que ser capaz de executar as tarefas de destreza manual grossa e fina (BBT e 9HPT, respectivamente), o que se pode configurar como uma capacidade razoável de movimentação da mão parética. No caso dos indivíduos saudáveis, situação semelhante ocorre provavelmente porque a relação inter-hemisférica não se encontra muito alterada.

Também influenciando negativamente os resultados obtidos neste estudo pode-se citar fatores como dificuldade de estrutura física, de adesão de indivíduos saudáveis e de captação e adesão de hemiparéticos. Em relação à estrutura física houve dificuldades relativas à inexistência de local livre de interferências elétricas para a captação do EEG na instituição onde o estudo foi desenvolvido bem como ausência de estrutura adequada para acomodar voluntários, acompanhantes (principalmente no caso do grupo de pacientes hemiparéticos) e pesquisadores para realização das três horas e meia de intervenção, o que implicou na perda de vários dados coletados.

Outro ponto que dificultou a realização do estudo foi o longo protocolo de intervenção que inviabilizou a participação tanto de pessoas saudáveis como de hemiparéticos, reduzindo assim a amostra. Em relação a indivíduos hemiparéticos, os rigorosos critérios de inclusão principalmente o tempo após ictus, a alta independência funcional e a habilidade de movimentar o membro superior o suficiente para realizar o BBT e o 9HPT foram outro fator que reduziu a amostra.

Outra limitação apresentada por este estudo é a união de estimulação catódica e anódica em um único grupo de intervenção, o que ocorreu devido ao pequeno tamanho amostral, bem como a ausência de um grupo de estimulação simulada. A divisão das estimulações por tipo (catódica ou anódica) permitiria avaliar melhor os efeitos do tipo de estimulação em questão podendo. Essa divisão por tipo de estimulação poderia, inclusive, evidenciar efeito maior em uma das montagens de eletrodos, o que se mostra ainda mais relevante devido ao déficit funcional do lado não acometido apresentado nesse estudo. Já a adição de um grupo com

corrente simulada permitiria avaliar melhor os efeitos da estimulação e do treino motor de forma individual.

5 CONCLUSÕES

O protocolo de estudo proposto foi capaz de gerar e identificar melhoras de performance devido ao uso da ETCC e do treino motor no aumento da destreza manual tanto em hemiparéticos quanto em sujeitos saudáveis. No entanto, sugere-se em estudos posteriores o aumento da amostra, a divisão dos tipos de estimulação em grupos diferentes e a adição de um grupo com estimulação simulada para evidenciar melhor a contribuição isolada da ETCC e do treino motor.

O estudo contribui ainda para reforçar o cenário atual de evidências a favor do uso da ETCC em pacientes com hemiparesia. Adicionalmente aos fatores supracitados, um ponto forte apresentado é a iniciativa de utilização do EEG, uma importante ferramenta eletrofisiológica, que vem tendo maior uso recentemente, para analisar dos efeitos da ETCC na imagética motora e na movimentação efetiva do membro superior.

REFERÊNCIAS

- Au-Yeung, S. S. Y., Wang, J., Chen, Y., & Chua, E. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 93(12), 1057–1064. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000127>
- Azevedo, P. A., Jakubovic, B., Corrêa, J., Mourão, J., & Silva, A. L. (2010). A influência da imagética motora nas ondas corticais alfa e beta em pré-adolescentes praticantes de futsal. *Movimento & Percepção*, Espírito Santo do Pinhal, SP, 11(16).
- Baptista, M. T., Machado, F. A., Pereira, G. R., Nadal, J., & Oliveira, L. F. (2013). Teste de força de preensão manual: estudo da fadiga mioelétrica do flexor radial do carpo e flexor superficial dos dedos. *Revista Brasileira de Educação Física E Esporte*, 27(3), 345–353.
- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2012). Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 123(4), 644–657. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.029>
- Berlim, M. T., Dias Neto, V., & Turecki, G. (2009). Transcranial direct current stimulation: a promising alternative for the treatment of major depression? *Rev Bras Psiquiatr*, 31, 34–8.
- Boggio, P. S., Castro, L. O., Savagim, E. A., Braitte, R., Cruz, V. C., Rocha, R. R., Fregni, F. (2006). Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neuroscience Letters*, 404(1–2), 232–236. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.051>
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(2), 123–129.
- Bolognini, N., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2009). Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 6(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-6-8>
- Bolognini, N., Vallar, G., Casati, C., Latif, L. A., El-Nazer, R., Williams, J., Banco E., Macea, D.D., Tesio, L., Chessa, C., Fregni, F. (2011). Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 819–829.

- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(08), 1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Butler, A. J., Shuster, M., O'Hara, E., Hurley, K., Middlebrooks, D., & Guilkey, K. (2013). A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *Journal of Hand Therapy*, 26(2), 162–171.
- Cabral, M. E., Baltar, A., Borba, R., Galvão, S., Santos, L., Fregni, F., & Monte-Silva, K. (2015). Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? *NeuroReport*, 26(11), 618–622. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000397>
- Caldas, A. S. C., Cunha, D. A., & Silva, H. J. (2017). USO DA NEUROIMAGEM NA IMAGÉTICA MOTORA APÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 21(2).
- Cesário, C. M. M., Penasso, P., & Oliveira, A. de. (2006). Impacto da disfunção motora na qualidade de vida em voluntários com Acidente Vascular Encefálico. *Revista Neurociência*, 14(1), 6–9.
- Cha, H.-K., Ji, S.-G., Kim, M.-K., & Chang, J.-S. (2014). Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(3), 363–365.
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F., & Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 941–955.
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Mayer, A. R., Weisend, M. P., Lane, T. D. R., Calhoun, V. D., Raybourne E. M., Garcia, C. M., Wassermann E. M. (2012). TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *NeuroImage*, 59(1), 117–128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.036>
- Cunningham, D. A., Varnerin, N., Machado, A., Bonnett, C., Janini, D., Roelle, S., Potter-Baker K1., Sankarasubramanian, V., Wang, X., Yue, G., Plow, E. B. (2015). Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(6), 911–926. <https://doi.org/10.3233/RNN-150574>
- Dmochowski, J. P., Datta, A., Huang, Y., Richardson, J. D., Bikson, M., Fridriksson, J., & Parra, L. C. (2013). Targeted transcranial direct current stimulation for rehabilitation after stroke. *NeuroImage*, 75, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.049>

- Falcão, I. V., Carvalho, E. M. F. de, Barreto, K. M. L., Lessa, F. J. D., & Leite, V. M. M. (2004). Early cerebrovascular accident: implications in working-age adults assisted by the Brazilian Public Health System. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 4(1), 95–101.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J., Lima, M. C., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, 16(14), 1551–1555.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct Current Stimulation promotes BDNF-Dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
- Fujiyama, H., Hinder, M. R., Barzideh, A., Van de Vijver, C., Badache, A. C., Manrique-C, M. N., Reissig, P., Zhang, X., Levin, O., Summers, J. J., Swinnen, S. P. (2017). Preconditioning tDCS facilitates subsequent tDCS effect on skill acquisition in older adults. *Neurobiology of Aging*, 51, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.012>
- Fusco, A., De Angelis, D., Morone, G., Maglione, L., Paolucci, T., Bragoni, M., & Venturiero, V. (2013). The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke—A Pilot Study. *Stroke Research and Treatment*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/837595>
- Fusco, Augusto, Assenza, F., Iosa, M., Izzo, S., Altavilla, R., Paolucci, S., & Vernieri, F. (2014a). The ineffective role of cathodal tDCS in Enhancing the Functional Motor Outcomes in Early Phase of Stroke Rehabilitation: An Experimental trial. *BioMed Research International*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/547290>
- Fusco, A., Iosa, M., Venturiero, V., Angelis, D., Morone, G., Maglione, L., Bragoni, M., Coiro, P., Pratesi, L., and Stefano Paolucci (2014b). After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(2), 301–312.
- Geroïn, C., Picelli, A., Munari, D., Waldner, A., Tomelleri, C., & Smania, N. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted gait training in patients with chronic stroke: a preliminary comparison. *Clinical Rehabilitation*, 25(6), 537–548. <https://doi.org/10.1177/0269215510389497>
- Goh, H.-T., Chan, H.-Y., & Abdul-Latif, L. (2015). Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke: a pilot study. *Journal*

of *Neurologic Physical Therapy*, 39(1), 15–22.
<https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000064>

- Goodwill, A. M., Teo, W.-P., Morgan, P., Daly, R. M., & Kidgell, D. J. (2016). Bihemispheric-tDCS and upper limb rehabilitation improves retention of motor function in chronic stroke: a pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 258.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00258>
- Hesse, S., Waldner, A., Mehrholz, J., Tomelleri, C., Pohl, M., & Werner, C. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 838–846.
- Hummel, F. C., Heise, K., Celnik, P., Floel, A., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2010). Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiology of Aging*, 31(12), 2160–2168.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.12.008>
- Hummel, F. C., Voller, B., Celnik, P., Floel, A., Giraux, P., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2006). Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neuroscience*, 7(1), 73.
- Inukai, Y., Saito, K., Sasaki, R., Tsuiki, S., Miyaguchi, S., Kojima, S., ... Onishi, H. (2016). Comparison of three non-invasive transcranial electrical stimulation methods for increasing cortical excitability. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10., 668.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00668>
- Jaberzadeh, S., & Zoghi, M. (2013). Non-invasive brain stimulation for enhancement of corticospinal excitability and motor performance. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4(3), 257.
- Jang, S. H., Ahn, S. H., Byun, W. M., Kim, C. S., Lee, M. Y., & Kwon, Y. H. (2009). The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 460(2), 117–120.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.037>
- Jeffery, D. T., Norton, J. A., Roy, F. D., & Gorassini, M. A. (2007). Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Experimental Brain Research*, 182(2), 281–287. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1093-y>

- Kang, N., Summers, J. J., & Cauraugh, J. H. (2016). Non-Invasive brain stimulation improves paretic limb force production: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation*, 9(5), 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.005>
- Khedr, E. M., Shawky, O. A., El-Hammady, D. H., Rothwell, J. C., Darwish, E. S., Mostafa, O. M., & Tohamy, A. M. (2013). Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 592–601. <https://doi.org/10.1177/1545968313484808>
- Kidgell, D. J., Daly, R. M., Young, K., Lum, J., Tooley, G., Jaberzadeh, S., ... Pearce, A. J. (2013). Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity. *Neural Plasticity*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/603502>
- Kim, D. Y., Ohn, S. H., Yang, E. J., Park, C.I., & Jung, K. J. (2009). enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 88(10), 829–836. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181b811e3>
- Kirimoto, H., Ogata, K., Onishi, H., Oyama, M., Goto, Y., & Tobimatsu, S. (2011). Transcranial direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. *Clinical Neurophysiology*, 122(4), 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.09.025>
- Kwon, Y. H., & Jang, S. H. (2011). The enhanced cortical activation induced by transcranial direct current stimulation during hand movements. *Neuroscience Letters*, 492(2), 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.066>
- Lefebvre, S., Thonnard, J.-L., Laloux, P., Peeters, A., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2014). Single session of dual-tDCS transiently improves precision grip and dexterity of the paretic hand after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(2), 100–110.
- Madhavan, S., Weber, K. A., & Stinear, J. W. (2011). Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation. *Experimental Brain Research*, 209(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2511-0>
- Mahmoudi, H., Haghighi, A. B., Petramfar, P., Jahanshahi, S., Salehi, Z., & Fregni, F. (2011). Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability and Rehabilitation*, 33(15–16), 1383–1388. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.532283>

- Márquez-Ruiz, J., Leal-Campanario, R., Sánchez-Campusano, R., Molaee-Ardekani, B., Wendling, F., Miranda, P. C., Delgado-García, J. M. (2012). Transcranial direct-current stimulation modulates synaptic mechanisms involved in associative learning in behaving rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6710–6715.
- Martin-Schild, S., Albright, K. C., Tanksley, J., Pandav, V., Jones, E. B., Grotta, J. C., & Savitz, S. I. (2011). Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Annals of Emergency Medicine*, 57(1), 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.06.564>
- Mathiowetz, V., Volland, G., Kashman, N., & Weber, K. (1985). Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, 39(6), 386–391.
- Metrot, J., Froger, J., Hauret, I., Mottet, D., van Dokkum, L., & Laffont, I. (2013). Motor recovery of the ipsilesional upper limb in subacute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(11), 2283–2290. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.024>
- Mortensen, J., Figlewski, K., & Andersen, H. (2016). Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, 38(7), 637–643. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1055379>
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, 55(3), 400–409.
- Nelles, G. (2004). Cortical reorganization—effects of intensive therapy. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22(3–5), 239–244.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901.
- Okano, A. H., Montenegro, R. A., Farinatti, P. T. V., Li, L. M., Brunoni, A. R., & Fontes, E. B. (2013). Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. Retrieved from http://www.scielo.br/pdf/rbefe/2013nahead/aop_0813.pdf
- Organização Mundial da Saúde Manual (2006). STEPS de Acidentes Vascular Cerebrais da OMS: enfoque passo a passo para a vigilância de acidentes vascular cerebrais. Genebra, Organização Mundial da Saúde.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28, 377–401.

- Perlini, N. M. O. G., & Faro, A. C. M. e. (2005). Cuidar de pessoa incapacitada por acidente vascular cerebral no domicílio: o fazer do cuidador familiar. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 39(2), 154–163.
- Piassaroli, C. A. de P., Almeida, G. C., Luvizotto, J. C., & Suzan, A. B. B. M. (2011). Modelos de reabilitação fisioterápica em voluntários adultos com sequelas de AVC isquêmico. Retrieved from <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2012/RN2001/revisao%2020%2001/634%20revis%E3o.pdf>
- Piazzentin, D. R. D. M. (2014). *Conjuntos K de redes neurais e sua aplicação na classificação de imagética motora* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Santos, L. B. dos. (2012). Eficácia da restrição do membro superior não parético na recuperação motora do membro superior parético de indivíduos pós-acidente vascular encefálico: ensaio clínico randomizado cego. Retrieved from <http://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/10814>
- Sattler, V., Acket, B., Raposo, N., Albucher, J. F., Thalamas, C., Loubinoux, I., Simonetta-Moreau, M. (2015). Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(8), 743–754.
- Senkii, C. H., Souza, E. D., Negreti, M. R., Oliveira, C. A., Alves, N. P. F., & Souza, S. R. S. (2005). Utilização da escala de Fugl-Meyer no estudo do desempenho funcional de membro superior no tratamento em grupo de indivíduos hemiparéticos pós AVE. *Fisioterapia Brasil*, 6(1), 13–8.
- Silva, C. D. (2017). *Processamento de sinais de EEG para classificação de tarefas motoras em sistemas de interface cérebro-máquina*. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina
- Silva, L. C. P. (2018). *Análise de sinais de EEG após reabilitação com imagética motora em indivíduos pós-AVC* (Doctoral dissertation, Universidade Federal do Rio de Janeiro)
- Silva Neto, L. S., Kamikowski, M. G. O., Tavares, A. B., & Lima, R. M. (2012). Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosos. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 16(5), 360–367.
- Soares, A. V., Kerscher, C., Uhlig, L., Domenech, S. C., & Borges Junior, N. G. (2011). Escala de movimentos da mão: um instrumento preditivo da recuperação funcional do membro superior de voluntários hemiparéticos por acidente vascular cerebral. *Arquivos Catarinenses de Medicina* 40(2) 47-51.

- Stecklow, M. V. (2006). *Imagética motora em tarefa complexa: análise na banda alfa do eletroencefalograma* (Doctoral dissertation, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil).
- Stinear, C. M., & Byblow, W. D. (2014). Predicting and accelerating motor recovery after stroke: Current Opinion in Neurology 27(6), 624-630. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000153>
- Straudi, S., Fregni, F., Martinuzzi, C., Pavarelli, C., Salvioli, S., & Basaglia, N. (2016). tDCS and robotics on upper limb stroke rehabilitation: effect modification by stroke duration and type of stroke. *BioMed Research International*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/5068127>
- Stroemer, R. P., Kent, T. A. & Hulsebosch, C. E. (1995). Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 26, 2135–2144.
- Suresh, K. (2011). An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(1), 8. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82352>
- Takeuchi, N., & Izumi, S.-I. (2012). Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. *Stroke Research and Treatment*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/584727>
- Takeuchi, N., Oouchida, Y., & Izumi, S.-I. (2012). Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plasticity*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/823285>
- Tanaka, S., Takeda, K., Otaka, Y., Kita, K., Osu, R., Honda, M., ... Watanabe, K. (2011). Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(6), 565–569.
- Taub, E., Miller, N. E., Novack, T. A., Cook 3rd, E. W., Fleming, W. C., Nepomuceno, C. S., & Crago, J. E. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74(4), 347-354.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>

- Wessel, M. J., Zimerman, M., & Hummel, F. C. (2015). Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 265
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00265>
- Williams, J. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Interhemispheric modulation induced by cortical stimulation and motor training. *Physical Therapy*, 90(3), 398-410.

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE SEGURANÇA

Questionário de Segurança para Aplicação da ETCC*		Sessão nº	
Você sentiu algum desses sintomas ou efeitos colaterais?	Preencha com os valores abaixo:	Se presente, é relacionado à aplicação?	OBS
	1- Ausente 2- Intermediário 3- Moderado 4- Severo	1- Não 2- Remotamente 3- Possivelmente 4- Provavelmente 5- Definitivamente	
Dor de Cabeça			
Dor no Pescoço			
Dor no Escalpo			
Formigamento			
Coceira			
Queimação			
Vermelhidão na pele			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança aguda de humor			
Outros (Especificar)			

*Layout adaptado do questionário desenvolvido por Brunoni *et al.* (2011)

APÊNDICE A - TCLE

EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA ASSOCIADA A UM TREINO MOTOR EM VOLUNTÁRIOS HEMIPARÉTICOS E VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Senhor(a),

Esta pesquisa é sobre os efeitos do uso da Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCC) associada ao treino motor em voluntários hemiplégicos e está sendo desenvolvida pela aluna Patrícia Karla Urquiza do Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba localizada em João Pessoa/PB, sob a orientação do Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos. A pesquisa obedeceu aos critérios éticos estabelecidos na Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo aprovada sob CAAE 54793516.6.0000.5188

O objetivo do estudo é ampliar os conhecimentos dos efeitos combinados da tDCS e do tratamento fisioterapêutico convencional. A finalidade deste trabalho é contribuir com avanços na construção de protocolos mais eficientes para reabilitação funcional após o AVC.

Solicitamos a sua colaboração para submeter-se a três procedimentos de avaliação/intervenção com ETCC e um treino funcional, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa oferece riscos mínimos previsíveis para a sua saúde, os quais poderão ser em maior incidência um desconforto mínimo com uma sensação de formigamento leve, que geralmente desaparece após alguns segundos durante a estimulação cerebral, ou, em casos mais raros dor de cabeça, dor no pescoço, dor no escalpo, formigamento, coceira, queimação, vermelhidão na pele, sonolência, dificuldade de concentração e mudança aguda de humor. Caso algum dos referidos sintomas venha a ocorrer em uma intensidade que o senhor(a) considere incômoda, o tratamento será interrompido e os sintomas desaparecerão em pouco tempo.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pela pesquisadora. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (se for o caso).

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Contato com a Pesquisadora Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para a pesquisadora responsável:

Patrícia Karla Urquiza

Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento – LPNeC – UFPB

☎ (83) 99624-5554 – E-mail: pkurquiza@hotmail.com

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB

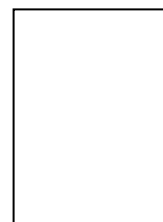
☎ (83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Atenciosamente,

Assinatura e carimbo do Pesquisador Responsável

Diante do exposto, declaro que eu, _____
_____ RG nº _____ fui devidamente
esclarecida e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos
resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal



Assinatura da Testemunha

Espaço para

Data: ____ de _____ de 2016

Apêndice B – Manuscrito para submissão

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E TREINO MOTOR: EXISTE EFEITO AGUDO NA MOTRICIDADE DA MÃO?

Patrícia Karla Urquiza^{1*}; Lucas Galdino Bandeira dos Santos¹; Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino²; Natanael Antônio dos Santos¹.

¹ Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, Brasil.

² Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, Brasil.

*Corresponding author

E-mail: pkurquiza@gmail.com

RESUMO

Os déficits neurológicos decorrentes do AVC podem variar quanto à intensidade e quanto à duração dos sintomas, sendo uma importante causa de incapacidade e afastamento do trabalho devido às sequelas, sendo a hemiparesia uma das mais características. Objetivos: Investigar os efeitos agudos da ETCC associado ao treino motor em pacientes hemiparéticos e voluntários saudáveis. Métodos: Um total de 5 sujeitos hemiparéticos (GP) passou em momentos distintos e conforme aleatorização pelas Condições A e B. Nas duas condições, foi realizada ETCC associada a um treino motor com o membro parético. Na Condição A o indivíduo recebeu estimulação anódica no hemisfério cerebral afetado e na Condição B, este recebeu estimulação catódica no hemisfério cerebral não afetado. No grupo de voluntários saudáveis (GS), 10 indivíduos saudáveis, após randomização, foram divididos entre as duas condições. Para avaliação foram utilizados as escalas Box and Blocks Test (BBT), teste dos Nove Buracos e Pinos (9HPT) E Dinamometria de Preensão Manual (DPM) em 3 tempos distintos: T₀, linha de base, T₁, após ETCC, e T₂, após treino motor. Resultados: Foi encontrado resultado estatisticamente significativo no GP em relação ao membro parético para o BBT entre T₀ e T₁ (p=0,035) e para o 9HPT entre T₀ e T₂. No GS, foi encontrada diferença estatisticamente

significativa apenas entre T_0 e T_2 no 9HPT. Conclusão: O protocolo proposto foi capaz de gerar e identificar respostas positivas em relação ao uso da ETCC e do treino motor na destreza manual tanto em pacientes hemiparéticos quanto em sujeitos saudáveis. Sugere-se em estudos posteriores a adição de um grupo com estimulação simulada para evidenciar melhor a contribuição isolada da ETCC e do treino motor.

INTRODUÇÃO

Nos países industrializados, o AVC é a terceira causa de morte e a primeira causa de incapacidade entre adultos [1]. Só nos Estados Unidos, estima-se que quatro milhões de pessoas venham a sofrer um AVC devido à mudança do perfil demográfico mundial [2]. A criação de terapias mais eficientes e elaboração de protocolos mais precisos para recuperação motora da hemiparesia, uma das sequelas motoras de maior prevalência [3] se mostra extremamente importante.

Na literatura atual, existem controvérsias quanto aos resultados das técnicas de Estimulação cerebral não invasiva, porém estudos trazem de forma positiva o uso da ETCC anódica (A-ETCC) e a ETCC catódica (C-ETCC) na função do membro superior [4–7]. Podendo-se obter uma melhora funcional entre 10 e 20% em até uma única sessão [8] e existem ainda pesquisas que trazem a associação de terapias motoras e ETCC, visto que as duas compartilham seus impactos sobre a plasticidade sináptica [8].

Na literatura atual, diversos estudos têm utilizado a ETCC para reabilitação de sequelas motoras do AVC de forma variada quanto à intensidade de corrente, tamanho e montagem dos eletrodos, tempo de aplicação e densidade da corrente. No presente estudo, visa-se utilizar os dois tipos de montagens mais comuns que têm o mesmo objetivo: aumentar a excitabilidade corticoespinal do hemisfério cerebral com menor nível de excitação, ou seja, o hemisfério afetado nos sujeitos hemiparéticos e não dominante nos sujeitos saudáveis, e consequentemente diminuir a excitabilidade contralateral. Além deste ponto, é importante também avaliar a interação entre o treino motor e a ETCC.

OBJETIVOS

Investigar os efeitos agudos dos diferentes protocolos de ETCC associado ao treino motor em pacientes hemiparéticos e voluntários saudáveis por meio de medidas eletrofisiológicas e funcionais.

MÉTODOS

Para enquadrar-se no estudo os voluntários saudáveis, deveriam atender aos mesmos critérios, quando cabível, das pessoas com hemiplegia. Os quais foram: AVC isquêmico preferencialmente unilateral; tempo de lesão entre seis meses e dois anos, idade entre 50 e 65 anos, capacidade para realizar os testes funcionais propostos e não possuir nenhuma contraindicação ao uso de ETCC.

Um total de cinco pacientes hemiparéticos ($57,2 \pm 4,71$ anos de idade; dois do sexo masculino; tempo médio de lesão de 15,8 meses e pontuação média do NIHSS de $3,6 \pm 1,34$) e dez voluntários saudáveis ($57,7 \pm 6,07$ anos de idade, quatro homens) fizeram parte do estudo

A pesquisa seguiu o fluxograma abaixo. Os participantes que sofreram AVC passaram por uma randomização em bloco para garantir o contrabalanceamento entre as duas condições, procedimento não adotado para os sujeitos saudáveis.

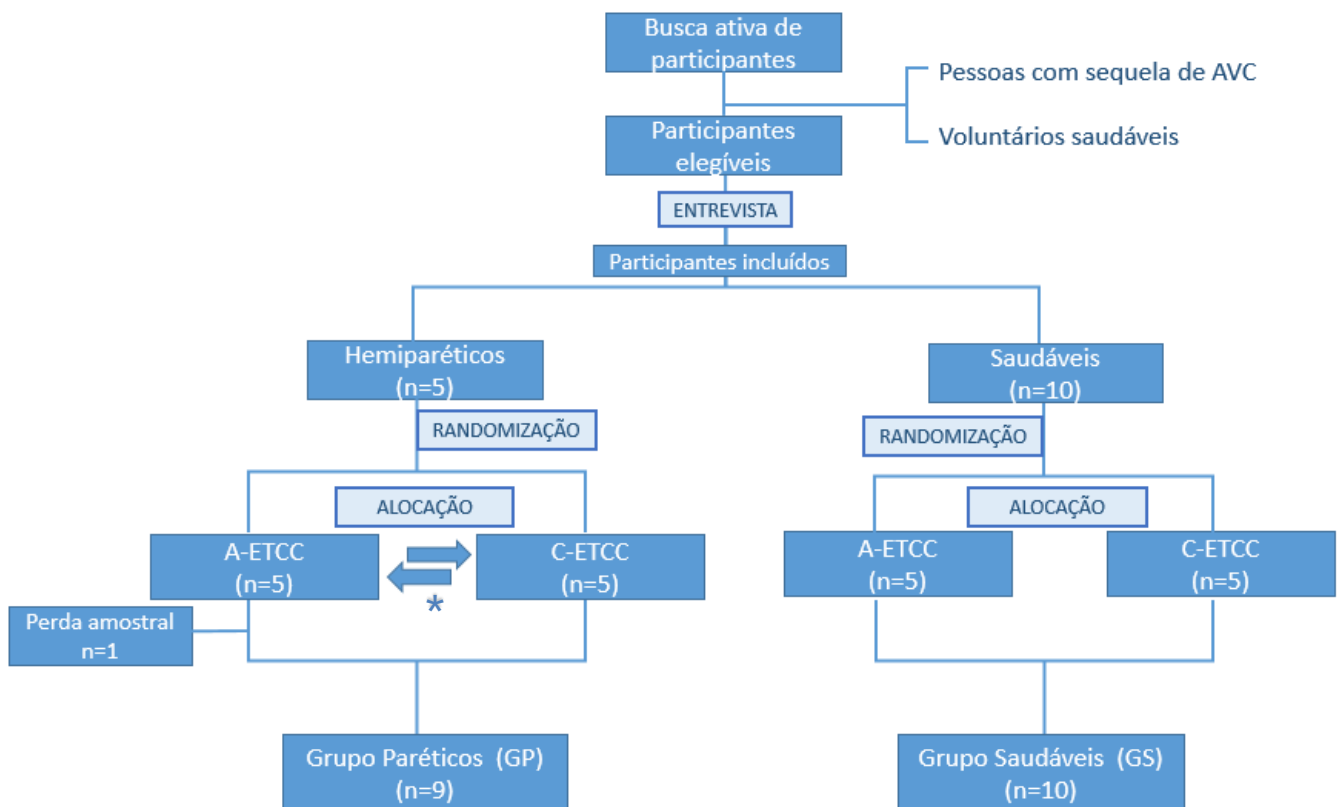


Figura Fluxograma da pesquisa

* Após um período de *wash-out*, o paciente hemiparético passará pela outra condição proposta

Fonte: Arquivos pessoais

Desta forma, propõe-se nesse estudo avaliar no GP (Grupo de pacientes hemiparéticos) e no GS (Grupo de sujeitos saudáveis) o efeito do protocolo de ETCC seguida por treino motor em três tempos diferentes: T₀, que representa a avaliação inicial, T₁, que representa a avaliação imediatamente após a aplicação da ETCC, e T₂, que representa a avaliação imediatamente após o treino motor.

No procedimento inicial de entrevista, para que o sujeito pudesse ser incluído ou não no estudo, foram coletados os dados pessoais e ele foi informado sobre todos os riscos e benefícios da pesquisa bem como respeito da possibilidade de desistência da participação em qualquer momento. Para os sujeitos hemiparéticos, foram colhidas também informações sobre a lesão e foi aplicada a escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Após seleção dos indivíduos, foi solicitado aos que aceitaram participar da pesquisa que assinassem do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Durante a realização do estudo, cada voluntário hemiparético teve dois encontros com os avaliadores existindo entre estes um intervalo de uma semana, período de *wash-out* já bastante usado na literatura [9–11] para garantir que não ocorrerá contaminação de uma estimulação em relação à outra. Em ordem randomizada, o sujeito hemiparético passou pelas duas condições de estimulação, A-ETCC e C-ETCC. No caso dos voluntários saudáveis, por dificuldades de adesão ao extenso protocolo houve apenas um encontro onde este passou por uma das condições propostas. Os avaliadores não sabiam qual o tipo de estimulação tinha sido aplicado e, no caso dos sujeitos saudáveis, os pacientes não tinha ideia do desfecho esperado, que foi melhorar motricidade e força apenas no membro não dominante.

Para estabelecimento dos protocolos de estimulação, foi utilizada como base a teoria da rivalidade/competição inter-hemisférica. No AVC, o lado afetado encontra-se hipoativado, enquanto o não-afetado encontra-se hiperativado. A mesma teoria, pensando em sujeitos saudáveis leva em consideração o lado dominante como hiperativado e o não dominante como hipoativado. Deste modo, a colocação dos eletrodos objetivou sempre o reestabelecimento do equilíbrio inter-hemisférico.

Na A-ETCC, foi realizada **estimulação anódica** (1,5mA em um eletrodo espolja embebido em solução salina de 35cm² por treze minutos) no córtex motor primário no hemisfério cerebral afetado seguida de um treino motor com duração aproximada de dez

minutos e na C-ETCC, foi feita **estimulação catódica** (1,5mA em um eletrodo espolja embebido em solução salina de 35cm² por treze minutos) no córtex motor primário no hemisfério cerebral não afetado seguida pelo mesmo treino.

Para comparar as diferenças entre os três tempos propostos, foram realizados bilateralmente e sempre na mesma ordem os seguintes testes e exames: Box and Blocks Test (BBT), teste dos Nove Buracos e Pinos (Nine Hole Peg Test – 9HPT) e Dinamometria de Preensão Manual (DPM). Os testes iniciaram sempre pelo membro não afetado, no caso dos hemiparéticos, ou pelo lado dominante, no caso dos sujeitos saudáveis.

RESULTADOS

Para as escalas BBT, 9HPT e para a Dinamometria, conforme esperado, não foram encontradas quaisquer diferenças nos grupos GP e GS para a realização dos testes com a mão não afetada/dominante. Em relação às medidas do membro afetado foi realizado o teste de Friedman e não foi encontrada diferença entre os grupos, porém, considerando um nível de significância de 5%, ao realizar testes individuais pareados entre T_0 , T_1 , e T_2 foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre T_0 , e T_1 para o BBT_A e entre T_0 e T_2 nos voluntários saudáveis no 9HPT_{ND} e nos indivíduos hemiparéticos para o 9HPT_A (Tabela 1).

Tabela 1 Análise estatística das escalas BBT e 9HPT para os grupos GP e GS

GRUPO	ESCALA	Tempos de Avaliação		Z	p-valor
		T_0	T_1		
Paréticos	BBT _A	34 ±	34,5	-	0,035 ^(a)
	(n° de blocos)	15,6	6 ± 16,86	2,106	
		T_0	T_2		
Paréticos	9HPT _A	89,5	86,5	-	0,038 ^(a)
	(segundos)	6 ± 66,82	8 ± 59,41	2,077	
Saudáveis	9HPT _{ND}	23,1	21,7	-	0,044 ^(a)
	(segundos)	0 ± 2,59	± 3,24	2,016	

^(a) Teste de Wilcoxon

Nota: Resultado significativo: $p\text{-valor} < 0.05$

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016

No sentido de identificar possíveis déficits de motricidade ipsilesional nos indivíduos paréticos, foi realizada comparação entre o hemicorpo ipsilesional (hemiparéticos) e o membro superior não dominante dos sujeitos saudáveis. Nessa análise, houve diferença estatisticamente significativa entre as pontuações do T₀ nos parâmetros de destreza manual, porém não houve diferença em relação à variável de força ao nível de 5% de significância (Tabela 2).

Tabela 2 Análise estatística das escalas BBT, 9HPT e DIN para os grupos GP e GS no T₀

ESCALA	Tempos de Avaliação		Z	p-valor
	GP _{NA}	GS _{ND}		
BBT	53,07 ± 8,40	71,2 ± 9,05	- 3,594	<0,001 ^{(a)*}
9HPT	30,30 ± 3,09	16,8 ± 5,74	- 4,079	<0,001 ^{(a)*}
DPM	17,20 ± 5,06	27,7 ± 8,43	- 0,898	0,369 ^(a)

^(a) Teste de Wilcoxon

Nota: *Resultado significativo: $p\text{-valor} < 0.05$

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016

DISCUSSÃO

Clinicamente, não houve nenhuma diferença no membro dominante ou no membro não afetado em nenhum dos testes propostos. No membro afetado dos pacientes hemiparéticos, foi encontrada uma sutil diferença estatisticamente significativa entre T₀ e T₁ para o número de blocos transferidos no BBT ($p\text{-valor} = 0,035$) indicando presença de efeito agudo da estimulação sobre a destreza manual em relação a movimentos grossos. Houve diferença

estatisticamente significativa também entre T0 e T2, (p -valor= 0,038) em relação à destreza manual em movimentos mais finos, 9HPT, porém esse efeito foi encontrado apenas após o treino motor, indicando possivelmente efeito somatório da estimulação e do treino. Efeito similar ocorreu no GES, onde foi encontrada diferença estatisticamente significativa (p -valor= 0,044) apenas após o treino funcional na coordenação de movimentos finos, 9HPT.

Os presentes dados, corroboram com a literatura atual, embora esta seja ainda bastante controversa. Um estudo com a mesma intensidade de corrente anódica ($43 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) também não obteve diferença na força de pinça dos dedos nem no Purdue Pegboard Test (PPT), um teste de motricidade fina de encaixar pinos em um tablado, em uma sessão[12]. Um outro estudo, em uma única sessão de um estudo cruzado, com a mesma intensidade de corrente porém em uma montagem extra cefálica, encontrou melhora na execução do 9HPT com corrente catódica porém não obteve efeito na força de preensão manual e de pinça dos dedos, similarmente ao nosso estudo[13].

Ao associar ETCC anódica com Terapia Ocupacional por cinco dias consecutivos, um estudo apresentou efeitos opostos aos dados aqui apresentados. O referido estudo reportou melhora no teste de força, porém não em um teste de destreza manual, o Jebsen Taylor Hand Function Test (JTHFT)[14].

Em um estudo ainda com a mesma intensidade de corrente, em dez dias seguidos de estimulação o real ou simulada associada à fisioterapia, não encontrou nenhum efeito adicional da estimulação na realização do 9HPT e do teste de força [15]. Assim como ocorreu no presente estudo, muitos estudos não obtiveram efeito de ganho de força com ETCC[12,15–17], embora no cenário atual também existam diversos estudos que encontraram esse aumento da força, quer seja de preensão manual ou de pinça [8,9,14], não sendo possível determinar entre estes estudos quais seriam os fatores que ocasionaram resultados opostos.

Usando o BBT como escala avaliativa, dois estudos encontraram um efeito semelhante aos presentes dados, tendo um aumento de força proveniente do hemisfério cerebral alvo[18,19]. Já os dois estudos que associam a ETCC com treinamento assistido por robótica não identificaram nenhuma diferença na pontuação do BBT [20,21].

Em relação à destreza manual/motricidade fina avaliada por meio de escalas como JTHFT, 9HPT e PPT, alguns estudos encontraram efeito positivo em pelo menos uma de suas abordagens de estimulação [8,22–25], enquanto outros estudos não encontraram efeito [14,26,27].

Aparentemente, não há um padrão para a montagem dos eletrodos (catódica/anódica/bihemisférica), intensidade (1mA, 2mA ou valores intermediários), ou ainda com qual terapia se deve associar a ETCC (fisioterapia, terapia ocupacional, treino de realidade

virtual, treino assistido por robótica, dentre outras opções) para que se atinja efeito desejado. Em relação ao tempo de aplicação, sabe-se que treze minutos de aplicação da A-ETCC gera alterações da excitabilidade cortical por mais de uma hora [11], embora existam protocolos de até trinta minutos [26] e em relação à intensidade da corrente, um estudo traz que diferentes correntes (0,8mA; 1mA e 1,2mA) modulam a excitabilidade cortical de maneira similar[28].

Em relação aos presentes dados, alguns fatores podem ter influenciado de maneira negativa a obtenção dos resultados. como os critérios de inclusão, principalmente o tempo após ictus, a alta independência funcional e a habilidade de movimentar o membro superior o suficiente para realizar o BBT e o HPT.

A boa funcionalidade dos pacientes do estudo pode ser demonstrada pela pontuação do NIHSS apresentada ($3,6 \pm 1,34$). O NIHSS é uma ferramenta de avaliação válida, reproduzível, e que mede clinicamente os déficits neurológicos após um AVC. A escala pode prever a magnitude da lesão, servindo assim como medida da gravidade do AVC, porém é mais eficaz em prever lesões na circulação arterial anterior [29]. Uma pontuação próxima a zero indica boa funcionalidade e, no presente estudo, os pacientes hemiparéticos apresentaram uma pontuação muito baixa, significando poucos déficits funcionais.

Este fato pode ter influenciado numa melhora menos expressiva, como foi relatado também em um estudo que fez uma estratificação baseada do nível de déficit motor, e encontrou que os pacientes com maiores déficits, apresentaram proporcionalmente o dobro do ganho dos pacientes com maior funcionalidade[9]. Essa maior funcionalidade, implica em uma melhor relação no equilíbrio inter-hemisférico e relaciona-se diretamente com a teoria da plasticidade homeostática.

O efeito facilitatório da A-ETCC, bem como o inibitório da C-ETCC, aparentemente baseiam-se na plasticidade homeostática cortical e esse mecanismo neural prevê que a facilidade com que se modula a força de conexão sináptica depende da quantidade de atividade prévia [15]. Seguindo esse raciocínio, um estudo aplicou em um de seus grupos de idosos saudáveis C-ETCC antes da A-ETCC ambos no córtex motor alvo e obteve uma melhor resposta no grupo que teve a aplicação da corrente inibitória como estímulo pré-condicionante para os efeitos da A-ETCC[30].

A teoria da plasticidade homeostática, dessa forma, também está possivelmente envolvida no pequeno efeito apresentado pelos grupos, visto que, como critérios de inclusão o paciente hemiparético teria que ser capaz de executar as tarefas de destreza manual grossa e fina (BBT e 9HPT, respectivamente), o que se pode configurar como uma capacidade razoável de movimentação da mão parética. No caso dos indivíduos saudáveis, situação semelhante ocorre provavelmente porque a relação inter-hemisférica não se encontra muito alterada.

Os estudos que buscam melhorar a performance motora por meio do equilíbrio inter-hemisférico seja em indivíduos saudáveis ou em estudos com pessoas com sequelas de AVC, geralmente utilizam os pontos C3 e C4, que está envolvido de forma crucial nos processos de execução motora e formação/consolidação da memória motora em humanos e animais [31].

Nesse contexto, A-ETCC pode ser usada antes da reabilitação buscando o efeito de aprimoramento ou priming effect; durante a reabilitação, com intuito de aumentar o efeito da terapia; ou ainda após, para favorecer o processo de consolidação do aprendizado motor [13]. No entanto, um estudo comparou a estimulação antes, durante e após o treino motor e encontrou efeito de aumento da excitabilidade corticoespinal apenas quando a A-ETCC foi aplicada antes do treino motor [32].

Embora o treino motor não tenha sido insuficiente para gerar grande efeito clínico após a ETCC, sua importância se justifica pelo importante passo que é entender a interação entre a ETCC e o treino motor, visto que estudos trazem que a ETCC aplicada na ausência de treino motor não melhora a habilidade motora, sugerindo é necessária atividade específica juntamente à aplicação da ETCC para atingir esse objetivo [31].

Há indícios de que a frequência de co-ativação sináptica é relevante para os resultados do ETCC [30], outro motivo pelo qual estudos com um único dia de intervenção também podem ser tão controversos, conforme mostra a diversidade de resultados mostrados nos estudos apresentados ao longo desta discussão, já que não necessariamente existe um aprendizado motor específico para a tarefa ou um somatório de dias seguidos, como no caso deste estudo.

Além do déficit primário no lado afetado, um estudo encontrou ainda diferença em relação a um grupo saudável no BBT, 9HPT e na avaliação cinemática do movimento de alcançar e agarrar objetos[33]. Essa diferença foi encontrada até pelo menos três meses após o AVC. No presente estudo, encontrou-se que essa diferença permanece por um tempo bem maior (tempo médio de lesão de 15,9 meses), visto a diferença encontrada entre a destreza manual do membro não afetado dos hemiplégicos e o membro não dominante de sujeitos saudáveis pareados.

Infelizmente o tamanho amostral não foi suficiente para dividir os grupos GS e GP por tipo de estimulação buscando analisar se a A-ETCC ou a C-ETCC possuem efeito mais pronunciado nesse e qual pode ser a implicação clínica, levando em consideração a presença de um déficit no membro não parético

CONCLUSÃO

O protocolo proposto foi capaz de identificar pequenas respostas positivas para o uso da ETCC e do treino motor na melhora na destreza manual tanto em pacientes hemiparéticos quanto em sujeitos saudáveis. Sugere-se em estudos posteriores a adição de um grupo com estimulação simulada para evidenciar melhor a contribuição isolada da ETCC e do treino motor e uma amostra maior.

O estudo contribui ainda para o reforçar o cenário atual de evidências à favor do uso da ETCC em pacientes com hemiplegia. Infelizmente, o pequeno tamanho amostral foi a maior limitação do estudo, pois impediu que algumas inferências fossem realizadas.

REFERÊNCIAS

1. Falcão IV, Carvalho EMF de, Barreto KML, Lessa FJD, Leite VMM. Early cerebrovascular accident: implications in working-age adults assisted by the Brazilian Public Health System. *Rev Bras Saúde Materno Infant.* 2004;4: 95–101.
2. Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-Invasive Brain Stimulation: An Interventional Tool for Enhancing Behavioral Training after Stroke. *Front Hum Neurosci.* 2015;9. doi:10.3389/fnhum.2015.00265
3. Clark VP, Coffman BA, Mayer AR, Weisend MP, Lane TDR, Calhoun VD, et al. TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *NeuroImage.* 2012;59: 117–128. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.036
4. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2012;123: 644–657. doi:10.1016/j.clinph.2011.08.029
5. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25: 123–129.
6. Jang SH, Ahn SH, Byun WM, Kim CS, Lee MY, Kwon YH. The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: An fMRI study. *Neurosci Lett.* 2009;460: 117–120. doi:10.1016/j.neulet.2009.05.037
7. Kwon YH, Jang SH. The enhanced cortical activation induced by transcranial direct current stimulation during hand movements. *Neurosci Lett.* 2011;492: 105–108. doi:10.1016/j.neulet.2011.01.066
8. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2009;6: 8. doi:10.1186/1743-0003-6-8
9. Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci.* 2006;7: 73.

10. Kidgell DJ, Daly RM, Young K, Lum J, Tooley G, Jaberzadeh S, et al. Different Current Intensities of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Do Not Differentially Modulate Motor Cortex Plasticity. *Neural Plast.* 2013;2013: 1–9. doi:10.1155/2013/603502
11. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57: 1899–1901.
12. Au-Yeung SSY, Wang J, Chen Y, Chua E. Transcranial Direct Current Stimulation to Primary Motor Area Improves Hand Dexterity and Selective Attention in Chronic Stroke: *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93: 1057–1064. doi:10.1097/PHM.0000000000000127
13. Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De Angelis D, Morone G, Maglione L, et al. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32: 301–312.
14. Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2016;38: 637–643. doi:10.3109/09638288.2015.1055379
15. Fusco A, Assenza F, Iosa M, Izzo S, Altavilla R, Paolucci S, et al. The Ineffective Role of Cathodal tDCS in Enhancing the Functional Motor Outcomes in Early Phase of Stroke Rehabilitation: An Experimental Trial. *BioMed Res Int.* 2014;2014: 1–9. doi:10.1155/2014/547290
16. Goh H-T, Chan H-Y, Abdul-Latif L. Aftereffects of 2 Noninvasive Brain Stimulation Techniques on Corticospinal Excitability in Persons With Chronic Stroke: A Pilot Study. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39: 15–22. doi:10.1097/NPT.0000000000000064
17. Goodwill AM, Teo W-P, Morgan P, Daly RM, Kidgell DJ. bihemispheric-tDCS and Upper Limb Rehabilitation Improves Retention of Motor Function in Chronic Stroke: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci.* 2016;10. doi:10.3389/fnhum.2016.00258
18. Cha H-K, Ji S-G, Kim M-K, Chang J-S. Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke. *J Phys Ther Sci.* 2014;26: 363–365.
19. Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, Park C-I, Jung KJ. Enhancing Motor Performance by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Subacute Stroke Patients: *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88: 829–836. doi:10.1097/PHM.0b013e3181b811e3
20. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25: 838–846.
21. Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *BioMed Res Int.* 2016;2016: 1–8. doi:10.1155/2016/5068127

22. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*. 2005;16: 1551–1555.
23. Fusco A, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Paolucci T, Bragoni M, et al. The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke—A Pilot Study. *Stroke Res Treat*. 2013;2013: 1–6. doi:10.1155/2013/837595
24. Lefebvre S, Thonnard J-L, Laloux P, Peeters A, Jamart J, Vandermeeren Y. Single session of dual-tDCS transiently improves precision grip and dexterity of the paretic hand after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28: 100–110.
25. Sattler V, Acket B, Raposo N, Albucher J-F, Thalamas C, Loubinoux I, et al. Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29: 743–754.
26. Cunningham DA, Varnerin N, Machado A, Bonnett C, Janini D, Roelle S, et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33: 911–926. doi:10.3233/RNN-150574
27. Mahmoudi H, Haghighi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disabil Rehabil*. 2011;33: 1383–1388. doi:10.3109/09638288.2010.532283
28. Kidgell DJ, Goodwill AM, Frazer AK, Daly RM. Induction of cortical plasticity and improved motor performance following unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. *BMC Neurosci*. 2013;14: 64.
29. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS Does Not Equal the Absence of Stroke. *Ann Emerg Med*. 2011;57: 42–45. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.06.564
30. Fujiyama H, Hinder MR, Barzideh A, Van de Vijver C, Badache AC, Manrique-C MN, et al. Preconditioning tDCS facilitates subsequent tDCS effect on skill acquisition in older adults. *Neurobiol Aging*. 2017;51: 31–42. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.012
31. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. *Neuron*. 2010;66: 198–204. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.035
32. Cabral ME, Baltar A, Borba R, Galvão S, Santos L, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? *NeuroReport*. 2015;26: 618–622. doi:10.1097/WNR.0000000000000397
33. Metrot J, Froger J, Hauret I, Mottet D, van Dokkum L, Laffont I. Motor Recovery of the Ipsilesional Upper Limb in Subacute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94: 2283–2290. doi:10.1016/j.apmr.2013.05.024