



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NA
MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE MEDULAR E CORTICAL EM INDIVÍDUOS
PÓS-LESÃO MEDULAR INCOMPLETA**

RECIFE | 2017

THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NA
MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE MEDULAR E CORTICAL EM INDIVÍDUOS
PÓS-LESÃO MEDULAR INCOMPLETA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Linha de Pesquisa: **instrumentação e
intervenção fisioterapêutica**

Orientadora:
Profª Drª Kátia Karina do Monte Silva

RECIFE | 2017

A553e Andrade, Thyciane Mendonça de.
Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva na modulação da excitabilidade medular e cortical em indivíduos pós-lesão medular incompleta / Thyciane Mendonça de Andrade. – 2017.
127 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2017.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Medula espinal. 2. Estimulação magnética transcraniana. 3. Fisioterapia. 4. Espasticidade muscular. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-333)

**“EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA
NA MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE MEDULAR E CORTICAL EM
INDIVÍDUOS PÓS-LESÃO MEDULAR INCOMPLETA**

THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE

Aprovada em: 14/09/2017

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. KÁTIA KARINA DO MONTE SILVA

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF^a. DR^a. GISELA ROCHA DE SIQUEIRA – FISIOTERAPIA / CCS / UFPE

PROF^o. DR. ALBERTO GALVÃO DE MOURA FILHO – FISIOTERAPIA / CCS / UFPE

PROF^a. DR^a. ADRIANA CARLA COSTA RIBEIRO CLEMENTINO – FISIOTERAPIA /
CCS / UFPB

Visto e permitida à impressão

Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE

*Dedico esta dissertação a minha mãe, Tereza Cristina
Mendonça de Andrade (in memoriam), por ter sido para
mim o maior exemplo de fé, coragem, força, resiliência e
acima de tudo de amor.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, meu Senhor e salvador, por ter me sustentado até aqui, pelo seu amor incondicional, que de tão grande me constrange, por nunca desistir de mim, por ter me trazido à cidade do Recife no momento de maior tristeza de minha vida e ter me agraciado com muito mais que um mestrado, Ele me permitiu constituir minha família, maior benção da minha vida.

À minha mãe, Tereza (*in memoriam*), por todo amor dado a mim e a meus irmãos, por ter me ensinado que o bem mais precioso da vida é a família, pela sua luta diária enquanto ainda havia fôlego de vida, por nunca ter desistido em meio às provas, por me provar diariamente que mesmo tristes podemos acreditar e sorrir confiando em Deus.

Ao meu marido, Alexandre, por ser mais do que o homem dos meus sonhos, ser aquele que Deus separou para ser uma só carne comigo por todos os dias da minha vida e por ser o melhor marido que eu poderia ter. Agradeço-te pelo homem que você é, íntegro, honesto, forte, companheiro, amigo, carinhoso e pai exemplar. Obrigada por compartilhar comigo minhas alegrias, mas também minhas angústias, por me despir de mim mesma e sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor, por estar ao meu lado, independente das circunstâncias, e não ter me deixado desistir no meio do caminho, por compreender a minha correria diária. Obrigada também por toda ajuda desde que iniciei minha carreira como docente, nesse processo de finalização da dissertação, em nossa vida diária como casal e nos cuidados com nossa filha. Com você ao meu lado eu sou mais segura e feliz. Obrigada por dedicar a mim e a nossa filha todo seu amor e cuidado, por ter me feito sorrir com alma, me sinto realizada ao seu lado. Sou eternamente grata a Deus por ser sua mulher e pela filha maravilhosa que Ele nos deu. Você e nossa filha são a maior demonstração do amor e cuidado de Deus por mim.

À minha filha, Giovanna, minha maior razão de existir, obrigada por me ensinar que a vida faz sentido, por despertar em mim um amor puro e incondicional, por sorrir para mim com tanta ternura quando eu preciso. Você é a maior dádiva de Deus em minha vida, é a materialização do amor e da ternura, é linda, delicada, meiga, doce e carinhosa. Obrigada por me fazer entender mais sobre o amor de Deus, por fazer sorrir a nossa vida, por ter o sorriso mais encantador que meus olhos já viram, por mudar a minha vida para melhor, por ser o melhor de mim. Ver-te acordar literalmente sorrindo para mim enche meu coração de prazer e satisfação. Sou feliz por poder te aconchegar em meu colo, por te aquecer com o calor do meu corpo, por consolar teu choro e poder te alimentar. Você sempre terá meu amor, cuidado e proteção. Minha eterna gratidão a Deus por ter você como filha.

À minha irmã, Tatyane, por todo carinho e amor compartilhado principalmente nesses últimos anos, por ter me surpreendido com a mulher forte e determinada que se tornou. Por sempre me ouvir e ajudar quando é preciso. Agradeço a Deus pela amizade que construímos após o falecimento de nossa mãe. Ela sempre soube que seria assim. Obrigada por sempre tentar me fazer enxergar a vida com mais leveza e sem tanta cobrança, obrigada por acreditar em mim quando nem eu mesma era capaz de acreditar. Obrigada por me ver além da minha aparência, entendendo que mesmo eu sendo muitas vezes forte eu também sou extremamente frágil.

Aos meus irmãos, Fabiano e Marcos Flávio, por compreenderem a minha ausência e me receberem sempre com o mesmo amor fraterno. Obrigada também pelos laços que se fortaleceram após a perda de nossa mãe.

Aos meus sobrinhos, Sophia e Davi, por terem despertado em mim o primeiro sentimento de amor materno, o sentimento de querer cuidar e amar sem receber nada em troca. Vocês sempre terão meu amor e cuidado.

À minha cunhada e amiga, Danielle, pelos longos anos de amizade sincera, por ter me levado ao encontro de Deus, pelas alegrias e dores compartilhadas, por todos os conselhos, pelas orações, pela confiança e pelo ouvido sempre disposto.

Aos meus sogros, Tércia e Edmilson, por todo carinho e cuidado comigo, Giovanna e Alexandre desde o momento em que eu entrei para família de vocês. Sou extremamente grata a Deus pela vida de vocês e por toda ajuda que vocês nos deram. Obrigada por, mesmo morando em outra cidade e apesar do cansaço físico, a presença de vocês em nossas vidas e em nosso lar ser constante.

À Lucas, meu enteado, pelos bons momentos compartilhados quando está com a gente, pelo carinho com sua irmã Giovanna e pela compreensão com nossa rotina atual.

À minha amiga, Isabela Barbosa, pela longa e sincera amizade, por ser instrumento de Deus em minha vida, pelas intercessões e por me fazer lembrar que eu sou de Deus e Ele nunca desistiu de mim.

À Adriana Ribeiro, meu muito obrigada, sem você eu não teria feito o mestrado aqui no Recife e por consequência não teria constituído minha família. Obrigada por ter sido usada por Deus desde 2009 para me auxiliar não apenas no meu crescimento acadêmico-profissional, mas também pessoal. Obrigada pela confiança depositada, pelos incentivos, pela amizade, pelas boas risadas, conversas e conselhos durante nossas viagens João Pessoa/Recife e Recife/João Pessoa. Admiro-te pela excelente profissional e pessoa de bom coração que és.

À Mayara Campêlo e a Plínio Luna, meus grandes amigos e irmãos de coração aqui no Recife, obrigada por toda ajuda acadêmica, mas acima de tudo obrigada por me abraçarem no momento de grande dor e fragilidade, quando pensei que estava sozinha no Recife vocês me mostraram que eu não estava. Sou extremamente grata a Deus pela vida de vocês. Meus sinceros agradecimentos a vocês por todo trabalho em equipe, pela amizade sincera fora dos

portões da UFPE, pelas conversas, conselhos, noites, madrugadas e fins de semana de estudos e muito trabalho e também pelas boas risadas. Agradeço a Deus por colocar pessoas de bom coração como vocês na minha caminhada. À Plínio, obrigada por confiar em mim e em Mayara para realizar com você esse trabalho que para você era também um sonho profissional. À Mayara e Mário Menezes obrigada por terem aceitado serem padrinhos da minha filha, sei que isso é extensão da nossa aliança fraterna.

À Adriana Baltar também explico meu sincero agradecimento por sua amizade verdadeira. És um ser humano de alma pura e bondosa, extremamente competente em tudo que faz. Ajudou-me desde o processo de seleção, até me acolher em sua casa e me levar a médico, obrigada pela preocupação e carinho. Obrigada também por todas as contribuições pessoais, acadêmicas e por compartilhar o seu conhecimento de forma tão generosa. Agradeço a Deus por você fazer parte da minha caminhada.

À Kátia Monte-Silva, minha orientadora, agradeço pela confiança em me aceitar em seu laboratório, obrigada por todo incentivo acadêmico-profissional e pessoal, obrigada também pelas experiências e conhecimentos compartilhados, pelos conselhos, pela compreensão, pelo carinho e pelo abraço em momentos de grande dor e de extrema felicidade.

À Livia Shirahige pela amizade além do laboratório, por compartilhar comigo além de conhecimento acadêmico a comunhão com Deus. Obrigada pelas conversas e pelo carinho comigo e com minha família. Obrigada também por contribuir com a finalização dessa dissertação.

À Lorena Melo e Déborah Marques pelas risadas e contribuições acadêmicas, por também compartilharem seu conhecimento e experiência com os equipamentos do laboratório.

Aos alunos de iniciação científica Luís Mendes e Rodrigo Brito agradeço por toda contribuição ao longo desse estudo. Obrigada pela dedicação e esmero de vocês.

Ao professor Alberto Galvão, que também tem participação na fase de concepção desse estudo à medida que sempre esteve disponível para ajudar e sanar diversas dúvidas que surgiam.

À todos os integrantes da equipe do LANA, obrigada por todo o aprendizado, pela troca de conhecimentos, pela ajuda em todos os processos ao longo do mestrado, pelas críticas que fazem construir o conhecimento, pelo olhar atento e leitura minuciosa, pela disponibilidade e pelo espírito de equipe e de crescimento coletivo, pelas reuniões e discussões científicas que aprimoram nossa vida profissional.

À Bárbara Pedrosa e Amanda Cardoso pela amizade e parceria, pelas risadas, pela companhia, pelas noites de estudo e de conversas bobas e principalmente por também terem dividido uma casa comigo.

À Yokiny Araújo pela amizade. Depois de um cursinho pré-vestibular e de toda uma graduação juntas, foi o mestrado que me apresentou melhor a pessoa de bom coração que é, quando por pouco tempo você também dividiu apartamento com a gente. Obrigada pelo incentivo e pelo carinho.

À Kelly Antunes por também dividir apartamento comigo e Bárbara, pela amizade, pelas risadas, pela pessoa prestativa e parceira que é.

Aos pacientes que se dispuseram a participar do estudo confiando na seriedade do nosso trabalho, meu muito obrigada, pois sem vocês esse estudo não seria possível.

À minha turma do mestrado por ser a melhor turma, como a gente sempre falava brincando, obrigada pela troca de conhecimentos e pelas boas risadas nesses dois anos.

À Niége Melo, obrigada pela pessoa de bom coração e por estar sempre disposta a ajudar. Obrigada pelas conversas e incentivo.

À Rafael Braz por estar, também, sempre disposto a ajudar.

Aos todos os funcionários do departamento, a dona Carminha, Diego e Gino, que contribuem diariamente com a manutenção de toda uma estrutura para permitir a realização de todos os trabalhos científicos que acontecem no departamento de fisioterapia da UFPE.

Aos professores da pós-graduação pelo conhecimento compartilhado e todo o ensinamento ao longo desse mestrado.

Às professoras Daniella Cunha e Etienne Fittipaldi pela disponibilidade, considerações e sugestões dadas durante a pré-banca que foram de fundamental importância na finalização desta dissertação.

Aos professores membros da banca examinadora, Adriana Ribeiro, Alberto Galvão e Gisela Siqueira, pela disponibilidade, sugestões e todas as considerações que certamente enriqueceram ainda mais essa dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo suporte financeiro que possibilitou o desenvolvimento deste mestrado.

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”

Josué 1:9

RESUMO

A presente dissertação consiste de uma revisão de literatura que aborda de maneira clara alguns dos principais temas deste estudo e de um estudo *crossover*, triplo-cego, *sham* controlado, randomizado e contrabalanceado que se propôs a verificar os efeitos de diferentes frequências de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) na modulação das excitabilidades cortical e medular e na espasticidade de indivíduos pós-lesão medular incompleta na fase crônica. Um total de 11 voluntários (35 ± 12 anos) foram submetidos a três sessões experimentais. Em cada sessão, um tipo de EMTr (10 Hz, 1 Hz e *sham*), com intensidade de 90% do limiar motor de repouso, foi administrada sobre a área de representação motora da perna. As sessões experimentais foram intercaladas por um período de sete dias de intervalo entre as sessões. Foram avaliadas as seguintes medidas de desfecho: avaliação da excitabilidade do córtex motor primário (M1), da medula espinal e do tônus muscular nos momentos antes (*baseline*), imediatamente (T0), 30 (T30) e 60 (T60) minutos após os protocolos de EMTr. A medida de avaliação da excitabilidade do M1 foi obtida por meio do potencial evocado motor (PEM), da excitabilidade da medula espinal pelo reflexo de Hoffman (reflexo H ou rH) e depressão pós-ativação (DPa) e da espasticidade pela escala modificada de Ashworth. O estudo revelou que ocorreu um aumento significativo da excitabilidade cortical apenas nos indivíduos submetidos à EMTr 10 Hz no momento T0 quando comparado a estimulação *sham* ($p = 0,008$) e, esse aumento também foi significativo nos momentos T0 ($p = 0,009$), T30 ($p = 0,005$) e T60 ($p = 0,005$) quando comparado a condição *baseline*. Não houve diferenças significativas após a EMTr de alta frequência para o reflexo H, DPa e nem para a espasticidade. Também não houve diferenças significativas intergrupos, nem no tempo após a aplicação da EMTr de 1 Hz, nem após a estimulação *sham* para nenhum dos desfechos avaliados. Desta forma, conclui-se que a EMTr de 10 Hz aplicada sobre a área de representação motora da perna foi capaz de promover aumento da

excitabilidade cortical em indivíduos com LM incompleta na fase crônica por pelo menos 60 minutos. Pode-se inferir também que um protocolo com mais de uma sessão seria capaz de alterar tanto a excitabilidade medular quanto a espasticidade nessa população.

PALAVRAS-CHAVE: Medula espinal. Estimulação magnética transcraniana. Fisioterapia. Espasticidade muscular.

ABSTRACT

The present dissertation consists of a literature review that clearly addresses some of the main themes of this study and a crossover, triple-blind, sham controlled, randomized, and counterbalanced study that sought to verify the effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (EMTr) in the modulation of cortical and spinal excitability and in the spasticity of individuals after incomplete spinal cord injury in the chronic phase. A total of 11 volunteers ($35 \pm 12,12$ years) underwent three experimental sessions. At each session, a modality of rTMS (10 Hz, 1 Hz and sham), with 90% intensity of resting motor threshold, was administered over the area of motor representation of the leg. The experimental sessions were interspersed for a seven-day interval between sessions for washout. The following measures of outcome were evaluated: assessment of the excitability of the primary motor cortex (M1), spinal cord and muscle tone in the moments before (baseline), immediately (T0), 30 (T30) and 60 (T60) minutes after the protocols of rTMS. The measurement of M1 excitability was obtained by motor evoked potential (PEM), spinal cord excitability by Hoffman reflex (H or rH reflex) and post-activation depression (DPa) and spasticity by the modified Ashworth Scale. The study revealed that there was a significant increase in cortical excitability only in subjects submitted to 10 Hz rTMS immediately after stimulation when compared to sham stimulation ($p\text{-value} = 0.008$) and this increase remained for 60 minutes after stimulation when compared to the baseline condition ($p\text{-value} = 0.005$). There were no significant differences after high frequency rTMS for the H, DPa and neither for spasticity. There were also no significant intergroup differences, either in the time after the application of rTMS of 1 Hz or after sham stimulation for none of the outcomes assessed. Thus, it was concluded that the 10 Hz rTMS applied to the area of motor representation of the lower limbs was able to promote an increase of cortical excitability in subjects with incomplete LM in the

chronic phase, for at least 60 minutes. It can also be inferred that a protocol with more than one session would be able to alter both spinal excitability and spasticity in this population.

KEY-WORDS: Spinal cord injury. Transcranial magnetic stimulation. Excitability. Spasticity. Physical Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico
ASIA/EMI	Escores motores para membros inferiores segundo a <i>American Spinal Cord Injury Association</i>
AVD	Atividades de vida diária
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Cz	Área motora das pernas segundo o sistema 10-20 de posicionamento de eletrodos
DPa	Depressão pós-ativação
EMG	Eletromiógrafo
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMT-p	Estimulação magnética transcraniana por pulso simples
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
GABA	<i>γ-amino-butiric-acid</i>
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LM	Lesão medular
LMA	Limiar motor ativo
LMR	Limiar motor de repouso
LrH	Limiar do reflexo H

LTD	Depressão de longa duração (do inglês <i>long-term depression</i>)
LTP	Potencial de longa duração (do inglês <i>long-term potentiation</i>)
M1	Córtex motor primário
mA	Mili ampère
MDD	Mínima diferença detectável
M_{máx}	Amplitude máxima da onda M
ms	Milissegundos
mV	Milivolts
NMDA	N-metil D-Aspartato
NMS	Neurônio motor superior
PEM	Potencial evocado motor
PID	Primeiro interósseo dorsal
QV	Qualidade de vida
Reflexo H/rH	Reflexo de Hoffman
rH_{máx}	Amplitude máxima do reflexo H
SENIAM	Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles
SNC	Sistema nervoso central
SPSS Sociais	Statistical Package for Social Sciences - Pacote Estatístico para Ciências Sociais
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
α-MN	Motoneurônio alfa

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Estudos que aplicaram a estimulação magnética transcraniana para o tratamento de indivíduos com lesão medular traumática.....	44
--	----

ARTIGO

Tabela 1. Características clínicas da amostra no início do estudo (<i>baseline</i>).....	101
Tabela 2. Valores normalizados pela condição <i>baseline</i> para o reflexo de Hoffman e depressão pós-ativação.....	102
Tabela 3. Porcentagem de alcance da CID (mínima diferença clínica importante) dos 11 voluntários para a escala modificada de Ashworth, para cada grupamento muscular dos membros inferiores direito e esquerdo.....	103

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1 - Representação esquemática do reflexo H e da onda M.....	33
Figura 2 – Curva de recrutamento do reflexo H e da onda M.....	34
Figura 3 – Estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.....	40
Figura 4 – Delineamento metodológico.....	50
Figura 5 – Estimulador elétrico bipolar (A), posicionamento do voluntário durante a avaliação da excitabilidade medular (B) e disposição dos eletrodos para avaliação do reflexo H e da DPa com o estimulador elétrico bipolar (C).....	52
Figura 6 - Avaliação do córtex motor primário com o estimulador magnético transcraniano.....	53
Figura 7 – Posicionamento dos eletrodos para avaliação do potencial evocado motor.....	54
Figura 8 – Intervenção com a estimulação magnética transcraniana repetitiva.....	56

ARTIGO

Figura 1. Fluxograma de constituição da amostra. RMR: região metropolitana de Recife; EMT: estimulação magnética transcraniana.....	99
Figura 2. Excitabilidade cortical antes e após as sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).....	100

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	23
2	INTRODUÇÃO	26
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	27
3.1	Lesão medular.....	27
3.1.1	<i>Mecanismos fisiopatológicos da lesão medular</i>	28
3.2	Excitabilidade medular	30
3.2.1	<i>Medidas de avaliação da excitabilidade medular</i>	31
3.3	Excitabilidade cortical.....	36
3.3.1	<i>Medidas de avaliação da excitabilidade cortical</i>	37
3.4	Consequências clínicas das alterações da excitabilidade cortical e medular em indivíduos com lesão medular	38
3.5	Estimulação magnética transcraniana	40
3.5.1	<i>Estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento de indivíduos após lesão medular</i>	42
4	HIPÓTESE.....	45
5	OBJETIVOS	45
5.1	Objetivo geral.....	46
5.2	Objetivos específicos.....	46
6	MÉTODOS.....	46
6.1	Desenho, local e período do estudo.....	46
6.2	Aspectos éticos.....	47

6.3	População / amostra e critérios de elegibilidade.....	47
6.4	Critérios para descontinuidade no estudo.....	49
6.5	Delineamento metodológico	49
6.6	Medidas de desfecho.....	50
6.6.1	<i>Avaliação da excitabilidade medular</i>	51
6.6.2	<i>Avaliação da excitabilidade cortical</i>	53
6.6.3	<i>Avaliação clínica (desfecho secundário)</i>	55
6.7	Randomização, sigilo de alocação e cegamento	55
6.8	Procedimentos experimentais.....	56
6.8.1	<i>Intervenção com EMTr</i>	56
6.9	Processamento e análise dos dados	57
7	RESULTADOS	58
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A – Repetitive transcranial magnetic stimulation on the modulation of cortical and medular excitability in individuals with spinal cord injury .	71
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido	105
	APÊNDICE C - Ficha de triagem	110
	ANEXO A – Aprovação do comitê de ética.....	115
	ANEXO B – Registro no clinical trials	118
	ANEXO C – Escala da American Spinal Cord Injury Association (ASIA).	119
	ANEXO D – Escala de Ashworth modificada.....	121

ANEXO E – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	122
ANEXO F – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	123
ANEXO G – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	124
ANEXO H – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	125
ANEXO I – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	126
ANEXO J – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	127
ANEXO K – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	128
ANEXO L – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	129
ANEXO M – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	130
ANEXO N – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	131
ANEXO O – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado	132

1 APRESENTAÇÃO

Essa dissertação faz parte da área de concentração “Estimulações cerebrais não invasivas” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados neste laboratório tem direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulações não invasivas interferem na neuromodulação do sistema nervoso central (SNC) de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações neuromodulatórias na recuperação e ou reabilitação de pacientes neurológicos, (iii) associar o uso das estimulações não invasivas com técnicas tradicionais da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade do sistema nervoso central. A presente dissertação se enquadra no tópico iv, posto que se propõe a verificar os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva na modulação da excitabilidade cortical e medular em indivíduos com lesão medular (LM) incompleta.

A proposta do estudo surgiu pela necessidade de diminuir a hiperexcitabilidade medular e a espasticidade, como sintoma recorrente em virtude do déficit na inibição das vias corticoespinais descendentes em indivíduos com LM incompleta. Para isso, foi realizado um estudo crossover, *sham*-controlado, randomizado, contrabalanceado, triplo cego, com indivíduos diagnosticados com lesão medular incompleta.

Os dados obtidos com o estudo resultaram no artigo original intitulado “Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva na modulação da excitabilidade medular e cortical em indivíduos com lesão medular incompleta”, que será submetido à revista *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para área 21 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. Fator de impacto: 3,866).

Além disso, as seguintes atividades técnicas e contribuições científicas foram realizadas pela acadêmica ao longo do período do mestrado:

- (i) Publicação do artigo “Análise da atividade motora em hemiplégicos submetidos à terapia espelho: relatos de casos.” – Revista Neurociências, v. 23, p. 3, 2015 (ANEXO E);
- (ii) Apresentação de palestra intitulada “Alterações fisiológicas e neuropatológicas em idosos” na semana do fisioterapeuta na Faculdade Maurício de Nassau – (Caruaru/Outubro 2015 – ANEXO F);
- (iii) Participação no curso de “*Elaboração e apresentação de tese e dissertação conforme as normas da ABNT*” (Recife/Novembro 2015 - ANEXO G);
- (iv) Publicação do artigo “*Impact of pool training on balance of elderly individuals.*” – *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal* v. 14, p. 355, 2016 (ANEXO H);
- (v) Participação como membro da comissão organizadora no 4º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Recife/Setembro 2016 - ANEXO I);
- (vi) Elaboração do pôster no VIII Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/Setembro 2016), intitulado “*Anodal trans-spinal direct current stimulation associated with treadmill exercise modifies the spinal cord excitability of healthy subjects*” – resumo publicado nos Anais do VIII Simpósio Internacional de Neuromodulação, 2016 (ANEXO J);
- (vii) Elaboração do pôster no VIII Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/Setembro 2016), intitulado “*Effects of trans-spinal direct current stimulation associated with treadmill exercise on cortical excitability in healthy subjects*” – resumo publicado nos Anais do VIII Simpósio Internacional de Neuromodulação, 2016 (ANEXO K);

(viii) Apresentação oral na IV Jornada de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife/Outubro 2016 - ANEXO L);

(ix) Elaboração do pôster no XXIV Simpósio do cérebro da UFPE, intitulado “*Efeito da estimulação trans-medular por corrente contínua associada a exercício físico na excitabilidade espinal*” (Recife/Outubro 2016 - ANEXO M);

(x) Membro da banca examinadora do trabalho de conclusão de curso da acadêmica Fernanda Natacha Rufino Nogueira, intitulado “Atividade elétrica do córtex motor e visual em pacientes com migrânea, outras cefaleias e indivíduos saudáveis: um estudo comparativo”, no curso de Graduação em Fisioterapia da UFPE (Recife/Dezembro 2016 – ANEXO N);

(xi) Membro da banca examinadora do trabalho de conclusão de curso da acadêmica Thamyris Kathleen Costa Bosford, intitulado “Efeitos da estimulação Transcraniana por corrente contínua cerebelar sobre o aprendizado motor de indivíduos saudáveis”, no curso de Graduação em Fisioterapia da UFPE (Recife/Dezembro 2016 – ANEXO O).

2 INTRODUÇÃO

A lesão medular (LM) em seres humanos provoca uma disfunção nas vias ascendentes e descendentes, que conduzem informações entre o cérebro e a medula espinal (FREUND *et al.*, 2011; JURKIEWICZ *et al.*, 2007; WRIGLEY *et al.*, 2009). Essa disfunção pode gerar alterações na excitabilidade cortical (ELLAWAY *et al.*, 2007; OUDEGA; PEREZ, 2012) e medular (GUO; HU, 2014; LITTLE *et al.*, 1999), apresentando uma série de consequências sensório-motoras que dependem da natureza, gravidade e nível de lesão.

A alteração na excitabilidade cortical ocorre devido às mudanças neuroplásticas que ocorrem por causa do déficit na conexão corticoespinal (LITTLE, DITUNNO *et al.* 1999; GUO; HU, 2014). Essa alteração provoca uma redução do controle inibitório que o córtex exerce sobre a medula, resultando em aumento da excitabilidade medular (ELBASIOUNY *et al.*, 2010). O desequilíbrio na excitabilidade medular, por sua vez, está diretamente relacionado ao surgimento do aumento do tônus muscular (espasticidade) e dos reflexos medulares (hiperreflexia) e, conseqüentemente o surgimento do sinal de Babinski (ADAMS; HICKS, 2005; DITUNNO *et al.*, 2004; ELBASIOUNY *et al.*, 2010; KAKULAS, 2004). Diferentes tipos e padrões de anormalidades na excitabilidade medular têm sido descritos em indivíduos com LM, sendo eles dependentes da gravidade, nível e duração da lesão (CALANCIE *et al.*, 1993; NAKAZAWA; KAWASHIMA; AKAI, 2006).

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), amplamente explorada nas últimas décadas em seres humanos, é considerada uma ferramenta eficaz na modulação da excitabilidade corticoespinal (GROPPA *et al.*, 2012; HALLETT, 2000; LEFAUCHEUR *et al.*, 2014; NARDONE *et al.*, 2014; TAZOE; PEREZ, 2015). Assim, tem sido proposto que reequilibrar a excitabilidade medular pode contribuir para promover a homeostase do sistema nervoso central (SNC) e promover melhora funcional (RAMER, RAMER *et al.* 2014). De fato, já existem evidências de que a modulação dos circuitos medulares proporciona

decréscimo da espasticidade, melhora o controle motor e promove ganhos funcionais em indivíduos com LM incompleta (BENITO, 2012; KUMRU et al. 2010).

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou qual frequência de EMTr é mais eficaz em induzir alterações eletrofisiológicas e clínicas em indivíduos com LM incompleta. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi verificar as repercussões eletrofisiológicas (excitabilidades cortical e medular) e clínicas (espasticidade) das diferentes frequências da EMTr quando aplicada sobre a área de representação cortical da perna em indivíduos com LM incompleta na fase crônica.

Diante do exposto, supõe-se que a modulação cortical irá promover aumento inibitório na medula, por meio das vias corticoespinais descendentes, resultando em diminuição da excitabilidade medular e da espasticidade e, dessa forma, contribuir com a reabilitação funcional desses indivíduos (BELCI, 2004).

3 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar de maneira clara alguns dos principais temas desta dissertação.

3.1 Lesão medular

A LM é definida como a ocorrência de uma lesão aguda dos componentes neurais no canal medular (medula espinal e cauda equina), resultando em déficit motor e/ou sensorial que pode ser de caráter temporário ou permanente (TOHDA; KUBOYAMA, 2011). A LM pode interromper parcial ou totalmente a transmissão de informações tanto das vias

descendentes do encéfalo para a medula como das vias ascendentes da medula para o encéfalo, resultando em importante déficit sensório-motor, dependendo do nível da lesão (WRATHALL; LI; HUDSON, 1998).

A LM é uma potencial causadora de morte e de perda da função motora e/ou sensitiva principalmente em adultos jovens e é responsável por cerca de 10% das mortes nos países desenvolvidos (NEW *et al.*, 2015; SAUNDERS *et al.*, 2015; STEPHAN *et al.*, 2015). A incidência anual foi estimada em aproximadamente 40 casos por milhão de habitantes nos Estados Unidos (STEPHAN *et al.*, 2015), na Alemanha em 11 (SAUNDERS *et al.*, 2015) e nos países europeus essa taxa variou de 14 a 19 (STEPHAN *et al.*, 2015) por milhão de habitantes. A incidência da LM no Brasil é desconhecida, pois esta condição não está sujeita à notificação (CAMPOS *et al.*, 2008), porém, estima-se uma taxa de 71 novos casos/ano por milhão de habitantes (MASINI, 2001).

A LM pode ser classificada de duas formas: quanto ao nível neurológico, que é determinado pela preservação sensório-motora bilateral do segmento mais caudal da medula e quanto à gravidade em completa ou incompleta dependendo da preservação motora e sensitiva abaixo da lesão (KIRSHBLUM *et al.*, 2011). Segundo a escala funcional da ASIA, o grau de prejuízo neurológico pode ser classificado em cinco categorias: A - lesão completa; B, C e D - lesão incompleta e E - sem comprometimentos motores e sensitivos.

3.1.1 Mecanismos fisiopatológicos da lesão medular

Em seres humanos, semelhante a achados experimentais, após a LM, o córtex e a medula se tornam atrofiados e a integridade axonal é reduzida (COHEN-ADAD *et al.*, 2011; FREUND *et al.*, 2011; WRIGLEY *et al.*, 2009). Acreditava-se que a perda de funções motoras e sensitivas após a LM não dispunha de tratamento efetivo por causa da incapacidade dos neurônios lesionados realizarem uma adequada regeneração do seu axônio e consequente

reconexão dendrítica no SNC adulto. No entanto, estes neurônios demonstraram a habilidade intrínseca de se regenerarem, mas esta, por sua vez, é inibida por um ambiente não permissivo (DAVID; AGUAYO, 1981).

Logo após o dano, o indivíduo apresenta um período de paralisia muscular flácida e perda dos reflexos tendíneos abaixo do nível da lesão. Este período, conhecido como “choque medular” geralmente dura cerca de um a três dias, mas também pode se estender por algumas semanas. Ele é seguido pelo desenvolvimento gradual do aumento do tônus muscular (espasticidade), dos reflexos exagerados (hiperreflexia), e surgimento do reflexo cutâneo plantar em extensão (DITUNNO *et al.*, 2004; ELBASIOUNY *et al.*, 2010; KAKULAS, 2004), que caracterizam a lesão do neurônio motor superior (NMS), decorrente do déficit dos longos tratos da substância branca.

A espasticidade é caracterizada por uma exacerbação do reflexo de estiramento secundário à hiperexcitabilidade dos circuitos reflexos espinais que ocorre devido à perda das influências inibitórias descendentes (ADAMS; HICKS, 2005; MAYER, 1997). Esse aumento da excitabilidade dos circuitos reflexos espinais provoca uma das principais causas de incapacidade funcional nos indivíduos com LM, que são as contrações musculares involuntárias e sustentadas. Já o desenvolvimento da hiperreflexia após a LM pode começar em algumas horas, mas se estende ao longo de meses, e aumenta em decorrência da atividade neural em vias reflexas (ESCLARÍN DE RUZ *et al.*, 2002; ILLIS, 1995; LITTLE *et al.*, 1999; MUKHERJEE; CHAKRAVARTY, 2010).

Em humanos, o circuito espinal parece permanecer em um estado altamente dinâmico. Existem evidências de que a excitabilidade das redes interneuronais da coluna vertebral pode ser modulado, esta e outras observações da plasticidade do circuito locomotor da medula fornecem a base fundamental para explorar e considerar os novos conceitos que promovam um reequilíbrio da excitabilidade medular após LM (GERASIMENKO *et al.*, 2015). As

alterações neurológicas decorrentes da LM além de afetar a atividade elétrica espinal, também modificam o córtex cerebral. Diante disso, pesquisas recentes têm explorado a plasticidade cerebral em seres humanos, visando verificar se ela realmente é um forte meio de reorganização corticoespinal após a LM (BOULENGUEZ; VINAY, 2009; NARDONE *et al.*, 2013). Assim, acredita-se que por meio da exploração do potencial plástico dos centros neuronais é possível induzir um determinado grau de reequilíbrio do SNC e consequentemente contribuir com as terapias de reabilitação subsequentes (DIETZ, 2012). A melhor compreensão dos mecanismos da neuroplasticidade nessa população pode levar a tratamentos mais efetivos dessa condição altamente incapacitante. Essas alterações da excitabilidade cortical e medular serão detalhadas nos tópicos a seguir.

3.2 Excitabilidade medular

A excitabilidade pode ser definida como a capacidade de resposta de uma dada população de neurônios a estímulos e é regulada pela ação de sinapses excitatórias e inibitórias (KIČIĆ, 2009; LENT, 2011). As vias ascendentes e descendentes da medula íntegra são responsáveis pelas conexões da medula dentro do SNC (encéfalo e medula) e com o sistema nervoso periférico (nervos periféricos). Contudo, esses padrões de conexões não são fixos e podem ser influenciados por diversos fatores comportamentais e ambientais (LITTLE *et al.*, 1999).

Em condições normais, a medula é responsável por produzir reflexos rápidos em resposta a situações de emergência (KAKULAS, 2004) e a atividade basal dos seus circuitos neurais não depende do controle supraespinal, no entanto, é influenciada por sinais provenientes do encéfalo e por vias inibitórias no segmento espinal (JANKOWSKA, 2001). Na LM podem ocorrer desequilíbrios nas conexões destes circuitos, levando a alterações na

excitabilidade medular (GUO; HU, 2014; LITTLE *et al.*, 1999), por meio da diminuição ou mesmo supressão da comunicação por via espinal. Dependendo do tipo e do nível da lesão os comprometimentos motores e sensitivos são graves (WRATHALL; LI; HUDSON, 1998), além da exacerbação de alguns reflexos medulares (LITTLE *et al.*, 1999).

A ativação dos arcos reflexos é um dos métodos mais utilizados para analisar os circuitos espinais. Dentre as medidas neurofisiológicas empregadas na avaliação da excitabilidade medular se destacam o reflexo de Hoffman e a depressão pós-ativação (JANKOWSKA, 2001). Nesse cenário, a investigação da excitabilidade medular propicia informações sobre os circuitos espinais e, de acordo com o estudo de Benito e colaboradores (2012), a modulação desses circuitos espinais pode resultar em diminuição da espasticidade, melhor controle motor e ganhos funcionais em indivíduos com déficits neurológicos (BENITO *et al.*, 2012). O que justifica a necessidade do reequilíbrio da excitabilidade medular, pois pode ser um coadjuvante para a recuperação funcional do SNC (RAMER; RAMER; BRADBURY, 2014).

3.2.1 Medidas de avaliação da excitabilidade medular

Reflexo de Hoffman (reflexo H ou rH)

O reflexo H foi descrito por Paul Hoffmann em 1910 como sendo o análogo elétrico do reflexo de estiramento (BROOKE *et al.*, 1997; SCHIEPPATI, 1987). Trata-se de uma resposta fisiológica mediada por uma via em grande parte monossináptica que inclui o neurônio aferente Ia, sua sinapse com o motoneurônio alfa (α -MN) e o próprio α -MN

(PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000) e, essa resposta é modulada pelo comportamento motor (CAPADAY, 1997; ZEHR, 2002).

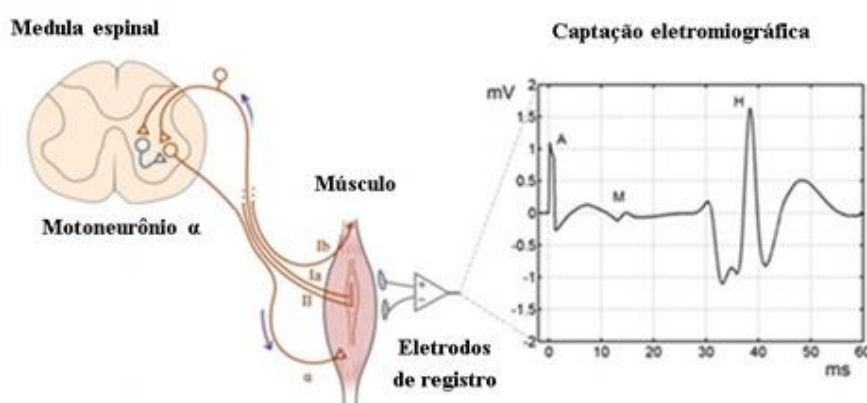
Este reflexo não representa uma medida direta da excitabilidade do α -MN devido ao efeito da inibição pré-sináptica na sua amplitude, ou seja, para que possamos considerá-lo uma medida de excitabilidade é necessário que a inibição pré-sináptica e excitabilidade intrínseca do α -MN permaneçam constantes (CAPADAY, 1997; PALMIERI; INGERSOLL; HOFFMAN, 2004; ZEHR, 2002). Em outras palavras, o reflexo H é uma medida da eficácia da transmissão sináptica quando as medidas são feitas em níveis equivalentes de atividade motora (CAPADAY, 1997). No entanto, ele é uma das principais medidas utilizadas para analisar a excitabilidade medular (KUMRU *et al.*, 2015; KNIKOU, 2010; PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000; YABLON; STOKIC, 2004).

Estudos sugerem que as amplitudes do reflexo H se apresentam significativamente maiores em indivíduos com LM incompleta quando comparadas a indivíduos sem comprometimento medular, sendo assim, proporcionar uma diminuição da amplitude desse reflexo seria de grande relevância clínica (PHADKE *et al.*, 2007, 2010). Também tem sido investigado se mudanças específicas nos padrões de excitabilidade do reflexo H, tais como modulação prejudicada e aumento na amplitude reflexa, estão associadas com o desenvolvimento da espasticidade após a LM (HIERSEMENZEL; CURT; DIETZ, 2000; PHADKE *et al.*, 2010; TRIMBLE; KUKULKA; BEHRMAN, 1998; YANG *et al.*, 1991). O tamanho da amplitude da onda do reflexo H é uma indicação do número de unidades motoras que são ativadas reflexamente em uma dada intensidade de estímulo. Qualquer alteração na amplitude do reflexo H em uma determinada condição reflete mudanças na excitabilidade da via reflexa (SCHINDLER-IVENS; SHIELDS, 2000).

Na maioria dos indivíduos saudáveis em repouso, a amplitude da onda do reflexo H pode ser gravado a partir dos músculos sóleo, quadríceps e flexor radial do carpo. Geralmente

nesses músculos, é possível evocar um reflexo H com estímulos abaixo do limiar motor (PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000). Para evocar o reflexo H é necessária a estimulação elétrica percutânea de um nervo periférico misto. A estimulação envolve arcos reflexos aferentes (sensitivos) e eferentes (motores), bem como uma resposta motora eferente direta e de baixa latência que é conhecida como onda M, ela vai desde o ponto de estimulação até a junção neuromuscular (Figura 1). A onda M é uma medida de ativação direta dos motoneuronios espinais e surge com o aumento da intensidade do estímulo elétrico (ZEHR, 2002).

Figura 1 - Representação esquemática do reflexo H e da onda M.

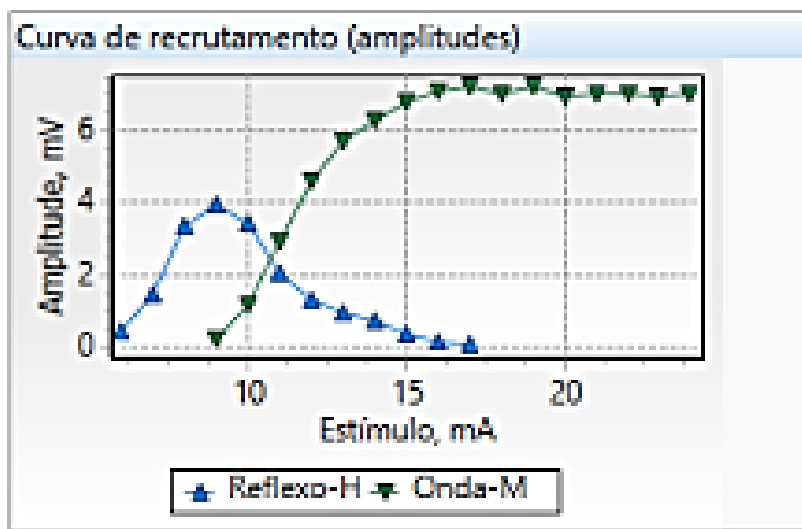


Desenho esquemático da estimulação periférica para elicitar o reflexo de Hoffman (reflexo H) e a onda M e da captação eletromiográfica. Fonte: autora.

Esta estimulação provoca primeiro um aumento progressivo na amplitude do reflexo H e logo após alcançar o limite motor surge a onda M, devido à estimulação dos axônios motores, tudo isto pode ser visualizado pela eletromiografia (EMG). Com o aumento contínuo da intensidade do estímulo do teste se verifica um aumento gradativo na onda M e uma diminuição do reflexo H. Finalmente, quando a resposta direta motora é máxima, a resposta reflexa desaparece totalmente. Assim, o reflexo H máximo corresponde a máxima ativação reflexa e a onda M constitui a ativação de todo conjunto de axônios motores, ou seja, a máxima contração muscular produzida por uma estimulação direta dos neurônios motores

espinais, caracterizando a curva de recrutamento (Figura 2) (PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000). A via direta provoca contração muscular sem que o estímulo passe pela medula espinal, o que faz com que a resposta motora não seja de característica reflexa (CAPADAY, 1997).

Figura 2 – Curva de recrutamento do reflexo H e da onda M.



Captação eletromiográfica da curva de recrutamento do reflexo H e da onda M. Fonte: autora.

O registro do reflexo H e da onda M geralmente é feito utilizando eletrodos de EMG de superfície posicionados a 1,5-2 cm de distância sobre o ventre muscular de interesse para captar o potencial de ação do músculo alvo (PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000). Os protocolos de estimulação do reflexo H geralmente utilizam estímulo elétrico com pulso de onda quadrada de 1 ms de duração sobre o nervo tibial posterior para estimular os músculos sóleo e gastrocnêmio (PALMIERI; INGERSOLL; HOFFMAN, 2004).

Depressão pós ativação (DPa)

A DPa ou depressão homossináptica também é um mecanismo pré-sináptico e ocorre nas sinapses das fibras aferentes Ia com o α -MN devido a uma redução transitória na

liberação dos neurotransmissores das fibras previamente ativadas (PIERROT-DESEILLIGNY; MAZEVET, 2000).

A DPa se refere à inibição da resposta ao teste (inibição da resposta do reflexo-H) provocada em um músculo (músculo teste) em repouso e é induzida por um estímulo condicionante anterior, ou seja, a estimulação posterior produzirá reflexos com amplitudes mais baixas (CRONE; NIELSEN, 1989; HULTBORN *et al.*, 1996). A DPa é provocada por um estímulo elétrico, capaz de ativar os aferentes que medeiam a resposta do teste e, isto se dá em virtude de uma série de estímulos elétricos aplicados sobre um arco reflexo a um intervalo de até 10 segundos entre os estímulos, e o grau de depressão depende do tempo interestímulos: quanto menor o tempo, mais evidente é a depressão (NIELSEN *et al.*, 1993; YANG; XIAO; SONG, 2015).

Estudos mostram que a DPa em indivíduos saudáveis parece estar relacionada com mudanças plásticas nos circuitos medulares, que por sua vez estão associadas ao aprendizado motor (MAZZOCCHIO *et al.*, 2006; PEREZ; LUNGHOLT; NIELSEN, 2005) e que em indivíduos com LM crônica ela se encontra reduzida (CLAIR-AUGER; LAGERQUIST; COLLINS, 2013; GREY *et al.*, 2008; NIELSEN *et al.*, 1993; SCHINDLER-IVENS; SHIELDS, 2000). Nos indivíduos com LM crônica essa redução ou mesmo perda da DPa está associada a um aumento no tônus muscular dependente da velocidade (ELBASIOUNY *et al.*, 2010; GREY *et al.*, 2008). Assim, a DPa tem sido utilizada como uma medida de desfecho para avaliar a espasticidade muscular e a plasticidade da medula lesada no processo de reabilitação.

3.3 Excitabilidade cortical

A homeostase cerebral, bem como a excitabilidade cortical são reguladas pela interação de sinapses excitatórias e inibitórias dos circuitos corticais (LE ROUX, *et al.*, 2006; LENT, 2011). Indivíduos com LM incompleta apresentam alterações nos parâmetros da excitabilidade cortical (ELLAWAY *et al.*, 2007; OUDEGA; PEREZ, 2012) devido às mudanças neuroplásticas que correm posteriormente a LM. Dessa forma, a neuroplasticidade é considerada o princípio da reorganização após os danos neurológicos (BOULENGUEZ; VINAY, 2009; NARDONE *et al.*, 2013).

Estudos demonstraram que indivíduos com LM incompleta, durante pequenos níveis de atividade voluntária, apresentam atrasos nas latências, aumento dos limiares e diminuição de amplitudes em comparação com indivíduos saudáveis quando têm suas respostas corticoespinais provocadas pela estimulação magnética transcraniana (EMT) (DAVEY *et al.*, 1998). A EMT pode facilmente avaliar a excitabilidade do M1 sob a forma de potencial evocado motor (PEM), por meio de eletrodos de superfície de gravação eletromiográfica (CHA; JI; KIM, 2016).

Existem evidências de que indivíduos com LM apresentam tempos de reação prolongados em resposta a um comando motor em comparação com indivíduos saudáveis (LABRUYÈRE; ZIMMERLI; HEDEL, VAN, 2013; LABRUYRE; HEDEL, VAN, 2011) e, os tempos de reação prolongados parecem estar relacionados a uma desorganização para sincronizar descargas corticoespinais descendentes na medula espinal (CIRILLO; CALABRO; PEREZ, 2016).

3.3.1 Medidas de avaliação da excitabilidade cortical

Potencial evocado motor (PEM)

O PEM é uma medida bastante utilizada para analisar a integridade do trato corticoespinal, bem como avaliar seu grau de excitabilidade. Ele é uma medida que reflete a ativação das fibras musculares das unidades motoras que são estimuladas por meio da estimulação magnética transcraniana por pulso simples (EMT-p) no córtex motor, ou seja, o PEM corresponde à resposta motora do indivíduo e pode ser visualizado pela EMG de superfície e representado por seu valor absoluto em milivolts (mV) (CONFORTO *et al.*, 2003).

Para determinação do PEM é necessário encontrar a área de maior representação cortical do músculo alvo (*hotspot*- região com resposta mais intensa do PEM), posicionar a bobina de estimulação sobre esta área e observar no eletromiógrafo a magnitude da sua amplitude (GROPPA *et al.*, 2012). No entanto, a amplitude depende tanto do grau de contração muscular quanto da intensidade do estímulo magnético (GROPPA *et al.*, 2012; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003).

Limiar motor

Entende-se como limiar motor a menor intensidade de saída do estimulador necessária para evocar um PEM de amplitude pico a pico igual ou superior a 50 μ V com o músculo em repouso e a 200 μ V durante uma contração muscular em pelo menos 50% dos estímulos durante a EMT-p (CONFORTO *et al.*, 2003; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003). Ele é uma medida que representa a ativação das fibras musculares das unidades motoras

estimuladas e também pode ser representada por seu valor absoluto em mV. O limiar motor reflete a excitabilidade neuronal da membrana, do trato corticoespinal e de interneurônios do córtex motor, bem como a excitabilidade dos neurônios motores espinais, junções neuromusculares e músculo (ROSSINI *et al.*, 1994; ZIEMANN *et al.*, 1996).

3.4 Consequências clínicas das alterações da excitabilidade cortical e medular em indivíduos com lesão medular

Uma das causas da espasticidade é o dano do córtex motor que leva a uma diminuição da entrada cortical no trato corticoespinal, resultando em uma desinibição da excitabilidade espinal e aumento do tônus muscular (VALERO-CABRÉ; PASCUAL-LEONE, 2005). A espasticidade é uma desordem motora caracterizada pelo aumento, velocidade dependente, do tônus muscular, com exacerbação dos reflexos profundos, decorrente da hiperexcitabilidade do reflexo do estiramento e pode ser observada como um aumento da resistência ao movimento (MUKHERJEE; CHAKRAVARTY, 2010). Ela é classificada como um sintoma da síndrome do NMS e acarreta perda das influências inibitórias descendentes que por sua vez resultará em aumento da excitabilidade dos neurônios fusimotores gama e dos α -MN (MAYER, 1997).

Em indivíduos com LM, a espasticidade é uma sequela comum e prejudica a qualidade de vida (QV) em virtude da restrição das atividades de vida diária (AVD), pois ela pode acometer a marcha, gerar dor e fadiga, contribuir para o desenvolvimento de contraturas, além de dificultar o processo de reabilitação (BURCHIEL; HSU, 2001a; SKÖLD; LEVI; SEIGER, 1999). No entanto, é necessária uma avaliação criteriosa para cada indivíduo, pois em contrapartida os sintomas da espasticidade podem também aumentar a estabilidade para permanecer na posição ortostática, facilitar o desempenho de algumas AVD's e transferências.

A avaliação da espasticidade geralmente é realizada por meio da escala modificada de Ashworth (BOHANNON; SMITH, 1987), entretanto, sua confiabilidade na avaliação dos membros inferiores de indivíduos com LM é questionável (HAAS *et al.*, 1996). Os resultados da espasticidade variam entre diversos grupos de indivíduos com distúrbios neurológicos, pois dependem da complexidade das variações interindividuais, bem como intraindividuais, assim é recomendada a utilização de uma bateria de instrumentos de avaliação, incorporando técnicas clínicas, eletrofisiológicas e neurofisiológicas (MCKAY *et al.*, 2004).

Nesse contexto, outras medidas estão sendo associadas à avaliação da espasticidade (KATZ *et al.*, 1992). Para tal avaliação, algumas medidas eletrofisiológicas que se destacam, dentre elas temos o reflexo H e DPa (ELBASIOUNY *et al.*, 2010; ADAMS; HICKS, 2005; LITTLE *et al.*, 1999; NIELSEN; SINKJAER; JAKOBSEN, 1996; KATZ *et al.*, 1992). Parece provável que tanto o reflexo H e a sua DPa estejam envolvidos na fisiopatologia da espasticidade. No entanto, essa suposição deve ser considerada com cautela, pois a amplitude do reflexo é dependente da atividade muscular (ELBASIOUNY *et al.*, 2010).

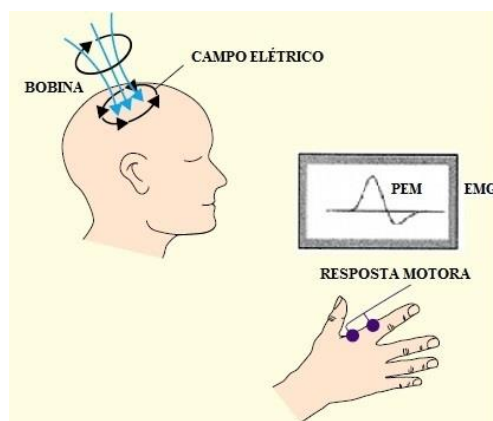
Algumas técnicas terapêuticas são capazes de interferir nas complicações clínicas da LM (ELBASIOUNY *et al.*, 2010); isso se dá, possivelmente devido ao reequilíbrio da excitabilidade cortical e medular. No entanto, considerando as limitações das terapias farmacológicas convencionais (ADAMS; HICKS, 2005; BURCHIEL; HSU, 2001b; KITA; GOODKIN, 2000) e das técnicas fisioterapêuticas atuais (JOZEFECZYK, 2002), intervenções relacionadas à capacidade plástica do SNC, como por exemplo, a EMTr, passaram a ser foco de interesse para a reabilitação de indivíduos espásticos (MORI *et al.*, 2009)

Alguns estudos já observaram que a aplicação consecutiva da EMTr de alta frequência a nível cortical repercute em redução da espasticidade de indivíduos com LM incompleta na fase crônica (BENITO *et al.*, 2012; KUMRU *et al.*, 2010)

3.5 Estimulação magnética transcraniana

A técnica segue o princípio do eletromagnetismo, após um pulso da EMT, pode-se gerar uma corrente iônica induzida no córtex subjacente, gerando resposta motora do músculo que recebe os comandos da área estimulada (BARKER; JALINOUS; FREESTON, 1985), como ilustrado na figura 3. Assim, o campo magnético é capaz de penetrar no tecido cerebral de 1,5 – 2 cm abaixo do crânio, podendo estimular estruturas profundas através das conexões das redes neurais (CONFORTO *et al.*, 2003; PASSARD *et al.*, 2007).

Figura 3 – Estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.



Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário. Adaptado de: Kobayashi & Pascual-Leone (2003). A corrente iônica induzida pela estimulação magnética sobre o córtex motor primário é capaz de gerar respostas motoras na região contralateral correspondente à estimulação, podendo ser quantificada através da análise eletromiográfica (EMG) a partir da mensuração dos potenciais evocados motores (PEM).

A EMT é um método não invasivo e indolor tanto para avaliar quanto para modular a atividade do SNC de indivíduos com doenças neurológicas (LIEW *et al.*, 2014) e consiste na aplicação de estímulos magnéticos a intervalos regulares e é capaz de bloquear ou facilitar estruturas corticoespinais e subcorticais, dependendo da área aplicada e intensidade utilizada (MÜLLER *et al.*, 2013). Existem várias modalidades de EMT, porém duas se destacam: EMT-p e a EMTr, utilizadas para avaliação e para modulação, respectivamente. Esta última pode ser de baixa frequência (≤ 1 Hz), que leva à diminuição da excitabilidade neuronal ou

alta (>1 Hz, podendo chegar a 60 Hz), provocando o aumento da excitabilidade neuronal (ROSSI *et al.*, 2009). Dentre as medidas obtidas pela EMT-p estão o PEM, limiar motor de repouso (LMR) ou ativo (LMA), tempo de condução central e a curva de recrutamento (CONFORTO *et al.*, 2003).

O tratamento de várias doenças e distúrbios neurológicos que afetam a excitabilidade corticoespinal pode se beneficiar com essa técnica (NITSCHKE *et al.*, 2008; FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007), assim, a EMT vem sendo utilizada para avaliação e modulação da excitabilidade do SNC em indivíduos saudáveis e em diversos transtornos neurológicos, tais como acidente vascular encefálico, mielopatia, esclerose lateral amiotrófica, doença cerebelar, demência, esclerose múltipla, epilepsia, migrânea e dor neuropática (ROSSI *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2008; CONFORTO *et al.*, 2003). Ela tem sido amplamente utilizada para avaliar o trato corticoespinal, pois a liberação de estímulos sobre o M1 é capaz de evocar respostas motoras sobre a musculatura inervada pela área-alvo estimulada (TAZOE; PEREZ, 2015). Essa resposta pode ser quantificada a partir da utilização de monitorização eletromiográfica de superfície, na qual podem ser observadas tanto a latência quanto a amplitude pico-a-pico do PEM (GROPPA *et al.*, 2012). Recentemente, a EMTr vem sendo empregada na tentativa de investigar e neuromodular a excitabilidade do SNC em indivíduos com LM (TAZOE; PEREZ, 2015; NARDONE *et al.*, 2014).

Evidências sugerem que EMTr de alta frequência é uma ferramenta eficiente no acesso à via medular (TAZOE; PEREZ, 2015) e que a aplicação de EMTr sobre a área de representação cortical da perna é capaz de alterar a excitabilidade do trato corticoespinal e reduzir a amplitude de reflexos medulares de indivíduos com distúrbios neurológicos (CENTONZE *et al.*, 2007; PEREZ; LUNGHOLT; NIELSEN, 2005; QUARTARONE *et al.*, 2005; VALERO-CABRÉ *et al.*, 2001; NIELSEN; SINKJAER; JAKOBSEN, 1996).

3.5.1 Estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento de indivíduos após lesão medular

Estudos anteriores demonstraram que os efeitos da EMTr atuam na atividade dos receptores de NMDA, atuando, desta forma, em mecanismos neuroplásticos como a LTP e a LTD (RIDDING; ZIEMANN, 2010; KOLE *et al.*, 1999). Portanto, pode-se esperar que a EMTr seja uma ferramenta em potencial para a recuperação sensoriomotora de indivíduos com sequelas neurológicas, como a LM (TAZOE; PEREZ, 2015). A EMTr já demonstrou ser capaz de alterar a inibição cortical na LM incompleta e melhorar o resultado clínico e funcional (BELCI *et al.*, 2004). As latências absolutas das respostas motoras a EMT supraliminar, administrada durante uma fraca contração voluntária do sóleo, foi significativamente prolongada em indivíduos com LM (ALEXEEVA; BROTON; CALANCIE, 1998).

A EMTr de alta frequência aplicada sobre a área motora das pernas melhorou o índice motor das extremidades inferiores, a espasticidade e a marcha em indivíduos com LM incompleta (BENITO *et al.*, 2012) e, em outro estudo, ao ser aplicada sobre o M1, melhorou significativamente as classificações sensoriais e motoras da ASIA em 4 indivíduos com LM cervical incompleta e crônica (BELCI *et al.*, 2004). A EMTr pode ainda modular a excitabilidade cortical e induzir mudanças na via corticoespinal descendente (KUMRU *et al.*, 2010). Essa modulação pode ser útil para promover a recuperação ativa da função motora obtendo benefícios funcionais na reabilitação.

Os indivíduos que recuperam a função motora após a LM incompleta da medula espinal exibem uma desregulação natural da inibição dentro do córtex motor que pode possibilitar a recuperação motora, promovendo o aumento da transmissão cortical para os neurônios corticoespinais preservados (DAVEY *et al.*, 1998; DAVEY *et al.*, 1994). Essa alteração ocorre dentro de um mês de lesão (após o período conhecido como “choque

medular”) e foi identificada em indivíduos com LM cervical incompleta ao registrar respostas eletromiográficas nos músculos das mãos para a EMT-p do córtex motor (SMITH *et al.*, 2000).

Espera-se que quanto maior a eficácia da conectividade entre as áreas corticais e medulares correspondentes, a amplitude pico-a-pico aumente e a latência diminua (GROPPA *et al.*, 2012). Já em indivíduos com LM é esperado que exista uma diminuição de amplitude e aumento da latência de respostas, devido à perda de integridade do trato corticoespinal (ALEXEEVA; BROTON; CALANCIE, 1998). Esta perda causa um déficit na transmissão apropriada de sinais e comandos em vias ascendentes e descendentes da medula espinal, que por sua vez, passa por um importante aspecto do controle motor que é a modulação dos reflexos. Consequentemente, os indivíduos com LM têm dificuldades no controle de movimentos dos membros inferiores para realizar atividades, como a caminhada (BENITO *et al.*, 2010).

Nessa população, a modulação do reflexo H induzida pela EMT pode auxiliar na avaliação das mudanças que ocorrem no controle descendente dos reflexos dos membros inferiores (BENITO *et al.*, 2010). Quando precedido pela EMT, o reflexo H pode mostrar uma inibição precoce (NIELSEN; PETERSEN, 1995), e duas fases facilitadoras: uma fase inicial de pico entre 10 e 20 ms, e uma fase tardia, atingindo um pico de cerca de 80 ms (SERRANOVA *et al.*, 2008; NIELSEN; PETERSEN, 1995).

A tabela 1 apresenta estudos que aplicaram EMTr em indivíduos com LM completa ou incompleta. É possível observar que a medida de desfecho mais avaliada foi a percepção dolorosa, utilizando, em geral, protocolos de EMTr excitatória, sobre regiões do córtex somatossensorial e motor. Os resultados indicam melhora na percepção dolorosa de indivíduos com LM traumática, após a EMTr de alta frequência.

Tabela 1. Artigos que aplicaram a estimulação magnética transcraniana para o tratamento de indivíduos com lesão medular traumática.

Autor / desenho do estudo	Tipo de lesão	Protocolo de estimulação	Principais achados
(ALEXEEVA; CALANCIE, 2016) eC	Incompleta	EMT de quatro pulsos sobre o córtex motor primário	Houve um aumento na funcionalidade dos indivíduos após cinco sessões.
(NARDONE <i>et al.</i> , 2016)a EC	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo	Redução significativa nos relatos de dor diária, apenas em relação à medida de baseline.
(NARDONE <i>et al.</i> , 2016)b eC	Incompleta	iTBS e cTBS sobre córtex motor primário, córtex somatossensorial primário e secundário	A percepção de sensação fantasma foi transitoriamente interrompida pela cTBS aplicada sobre o córtex somatossensorial primário e, em menor grau, no secundário.
(NARDONE <i>et al.</i> , 2015) EC	Incompleta	iTBS e cTBS sobre córtex motor primário, córtex somatossensorial primário e córtex parietal posterior	cTBS sobre o córtex somatossensorial primário e sobre o córtex parietal posterior induziu uma diminuição de sensações fantasmas, de curta duração. A iTBS sobre o córtex parietal posterior induziu um ligeiro aumento de sensações fantasmas não dolorosas.
(GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015) <i>Crossover</i>	Incompleta	EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex motor primário associada à tarefa motora	Aumento na força de preensão manual e na função motora de membro superior, após três sessões do protocolo.
(NARDONE; HÖLLER; THOMSCHEWSKI; <i>et al.</i> , 2014) <i>Crossover</i>	Incompleta	EMTr de alta frequência (20 Hz) sobre o córtex motor primário	Redução significativa da espasticidade, apenas para o grupo submetido à EMTr real.
(YILMAZ <i>et al.</i> , 2014) EC	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex motor primário	Tanto a EMTr real como a <i>sham</i> demonstraram efeitos analgésicos na dor neuropática refratária em indivíduos com LM. O alívio da dor foi observado ao longo de um mês após as sessões de tratamento apenas no grupo de EMTr real.
(JETTÉ <i>et al.</i> , 2013)	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex	A EMTr aplicada sobre o córtex motor primário

<i>Crossover</i>		motor primário	diminuiu a dor neuropática, independentemente de qualquer alteração na excitabilidade cortical.
(BENITO <i>et al.</i> , 2012) EC	Incompleta	EMTr de alta frequência (20 Hz) sobre o córtex motor primário	15 sessões diárias de EMTr de alta frequência podem aumentar o escore do motor, a velocidade de marcha e diminuir espasticidade nos membros inferiores.
(KUPPUSWAMY <i>et al.</i> , 2011) <i>Crossover</i>	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (5 Hz) sobre o córtex motor primário	Aumento na função motora de membro superior, após uma hora da aplicação de EMTr real.
(KUMRU <i>et al.</i> , 2010) EC	Incompleta	EMTr de alta frequência (20 Hz) sobre o córtex motor primário	Observou-se uma diminuição na espasticidade dos membros inferiores em indivíduos após EMTr real, mas não após a estimulação <i>sham</i> . Esta melhoria durou pelo menos uma semana após a intervenção.
(KANG; SHIN; BANG, 2009) <i>Crossover</i>	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex motor primário	Não houve diferença entre os protocolos real e <i>sham</i> em relação à melhora de percepção de dor dos indivíduos.
(DEFRIN <i>et al.</i> , 2007) EC	Completa e incompleta	EMTr de alta frequência (5 Hz) sobre o córtex motor primário	Não houve diferença entre os protocolos real e <i>sham</i> em relação à melhora de percepção de dor dos indivíduos.

EC: ensaio clínico controlado; ENC: estudo não controlado; eC: estudo de casos; EMT: estimulação magnética transcraniana; cTBS: *theta burst stimulation* contínua; iTBS: *theta burst stimulation* intermitente.

4 HIPÓTESE

A EMTr, independente da frequência, é capaz de modular a excitabilidade medular e cortical em indivíduos com lesão medular incompleta.

5 OBJETIVOS

A presente pesquisa teve como objetivos:

5.1 Objetivo geral

Comparar o efeito de sessões de EMTr sublimiar com diferentes frequências na modulação da excitabilidade medular e cortical em indivíduos pós-lesão medular incompleta.

5.2 Objetivos específicos

Comparar o efeito de uma única sessão de EMTr sublimiar de alta frequência (10 Hz) e de baixa frequência (1 Hz) com grupo controle (*sham*) em indivíduos com lesão medular incompleta no que diz respeito a:

(I) excitabilidade medular;

(II) excitabilidade cortical;

(III) espasticidade.

6 MÉTODOS

Este estudo teve como características metodológicas:

6.1 Desenho, local e período do estudo

O presente estudo trata-se de um crossover, *sham*-controlado, randomizado, contrabalanceado, triplo cego, com indivíduos diagnosticados com de lesão medular incompleta. Foi realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) localizado no

Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de junho de 2016 a agosto de 2017.

6.2 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados respeitando diretrizes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi conduzido respeitando a Declaração de Helsinki (1964). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – CCS/UFPE, sob o número do parecer 1.053.059 (ANEXO A). O estudo também foi registrado no www.clinicaltrials.gov com número NCT03014999 (ANEXO B).

Os voluntários foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – APÊNDICE B) afirmando estar ciente dos riscos e benefícios de sua participação e que a qualquer momento durante a realização da pesquisa poderia se retirar, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoiou este estudo.

6.3 População / amostra e critérios de elegibilidade

O estudo foi composto por uma amostra aleatória e não probabilística, de indivíduos com diagnóstico de lesão medular incompleta. Para determinar o tamanho amostral foi realizado o cálculo da amostra por meio da ferramenta estatística do *Massachusetts General Hospital Biostatistics Center* (http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html) utilizando os dados obtidos dos primeiros 10 voluntários.

O cálculo amostral considerou a mínima diferença detectável ($MDD = 1,96 * EP * \sqrt{2}$) e a média do desvio padrão da diferença entre as médias do reflexo H (desfecho primário) de todos os voluntários, (considerando os valores anteriores e imediatamente após intervenção) para todas as combinações possíveis entre os três tipos de sessões de EMTr. O processo considerou um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5%. Para todas as combinações, o *software* determinou como sendo necessário 13 indivíduos.

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo por meio da ampla divulgação da pesquisa pela mídia impressa e digital nos hospitais da região metropolitana do Recife, bem como nas redes sociais. Na triagem, os indivíduos responderam um questionário semiestruturado com dados epidemiológicos (idade, sexo, estado civil, grau de instrução, alimentação) e característicos da doença (tempo de lesão, etiologia da lesão, medicação, antecedentes médicos) (APÊNDICE C). Em seguida, foram avaliados por meio da escala da ASIA (ANEXO C) e pelo teste de força muscular manual dos músculos flexores do quadril e extensores do joelho, avaliação da amplitude de movimento para extensão do joelho e a inspeção da pele.

Foram incluídos no estudo, os indivíduos: (i) com diagnóstico clínico, fornecido por neurologista, de LM incompleta tóraco-lombar (abaixo do nível T1) segundo a padronização internacional para classificação neurológica da LM (KIRSHBLUM *et al.*, 2011); (ii) na fase crônica de recuperação (tempo de lesão > 8 meses) (MCDONALD; SADOWSKY, 2002); (iii) com idade compreendida entre 18-50 anos sem distinção de sexo; (iv) com grau de comprometimento sensório-motor C ou D segundo a escala da ASIA (KIRSHBLUM *et al.*, 2011); (v) que não eram deambuladores comunitários, mas também não possuíam déficit severo para deambulação independente.

Não entraram no estudo, indivíduos: (i) com outras patologias neurológicas e/ou ortopédicas que tenham repercussão sobre os desfechos avaliados; (ii) com presença de

contraindicação para a estimulação magnética transcraniana (ROSSI *et al.*, 2009); (iv) que possuísem contratura da musculatura flexora de joelho $> 20^\circ$; (v) com úlceras severas na pele ou que relatassem (vi) disfunção cardíaca, angina ou distúrbios hemodinâmicos.

6.4 Critérios para descontinuidade no estudo

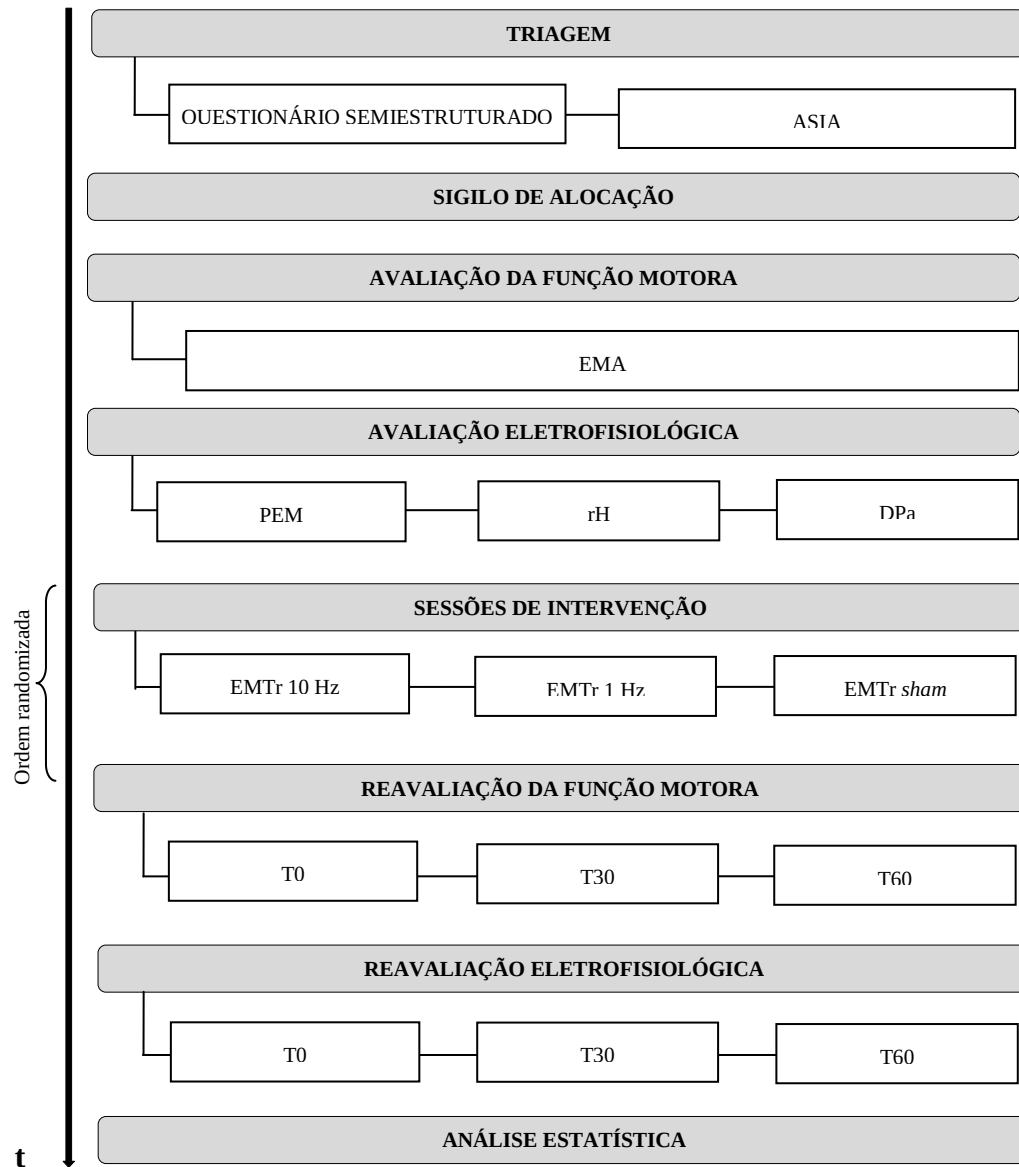
Seriam descontinuados do estudo os indivíduos que não quisessem mais participar do estudo em qualquer momento da coleta de dados independente do motivo ou que se recusassem a comparecer a qualquer uma das três sessões de estimulação. Também seriam descontinuados, os pacientes que tivessem alterado a medicação durante a execução do estudo.

6.5 Delineamento metodológico

Depois de concedida autorização, por meio do TCLE para participação no estudo, todos aqueles que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram submetidos de maneira aleatória a três sessões de estimulação:

- (i) Sessão de EMTr de alta frequência (10 Hz).
- (ii) Sessão de EMTr de baixa frequência (1 Hz).
- (iii) Sessão de EMTr *sham* (fictícia).

Todos foram submetidos à avaliação inicial (*baseline*) e, de acordo com a aleatorização, recebiam uma determinada frequência de estimulação a cada sessão. Posteriormente, eram reavaliados imediatamente (T0), 30 (T30) e 60 (T60) minutos após o fim da estimulação. O intervalo mínimo entre as sessões foi de sete dias (período de *washout*). O delineamento do estudo pode ser observado na figura 4.

Figura 4 – Delineamento metodológico.

Desenho do estudo. ASIA: *American Spinal Cord Injury Association*; EMA: escala modificada de Ashworth; PEM: potencial evocado motor; rH: reflexo de *Hoffman*, DPa: depressão pós-ativação; EMTr: estimulação magnética Transcraniana repetitiva; T0: imediatamente após a estimulação; T30: 30 minutos após a estimulação; T60: 60

6.6 Medidas de desfecho

Foram realizados os seguintes procedimentos:

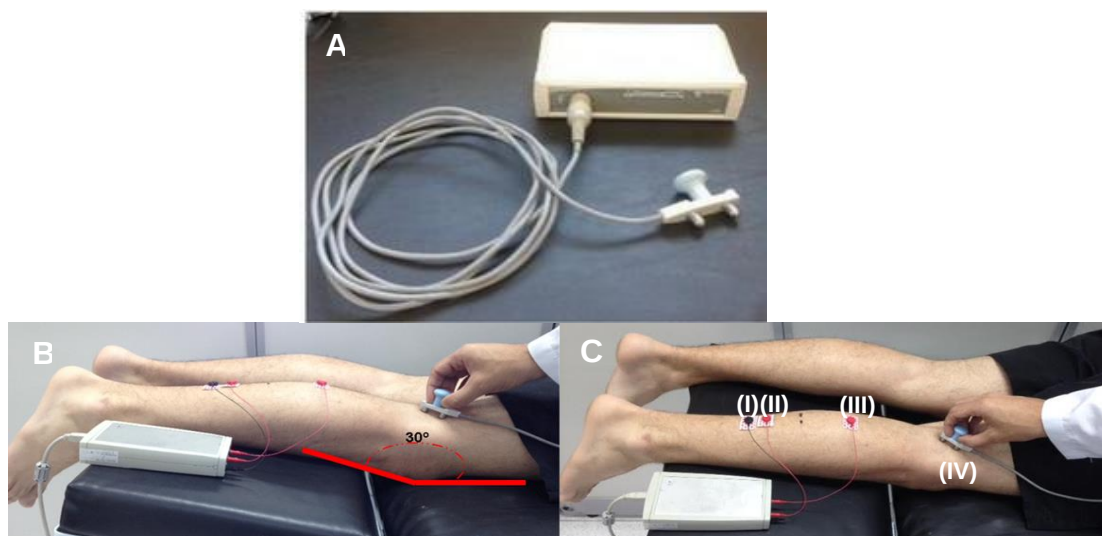
6.6.1 Avaliação da excitabilidade medular

Foi realizada por meio da obtenção do reflexo de Hoffman (reflexo H ou rH) e da depressão pós-ativação (DPa). Os estímulos foram aplicados sobre o nervo tibial na fossa poplíteia, por meio de um estimulador elétrico bipolar (*Nicolet Biomedical* – Figura 5A) (Neuro-MEP, Neurosoft®, Rússia). Para isso, o voluntário foi colocado passivamente na posição de decúbito ventral sobre um tablado, com flexão de 30° de joelhos (Figura 5B). O sinal eletromiográfico foi obtido a partir de eletrodos de superfície posicionados na porção medial do músculo sóleo a 5 cm e 7 cm do encontro das duas porções do gastrocnêmio, o eletrodo terra foi posicionado na metade da distância entre a fossa poplíteia e o primeiro eletrodo (Figura 5C). Os registros foram coletados em uma largura de banda de 5-10000 Hz e uma taxa de amostragem de 2000 Hz e foi tomado cuidado para manter a impedância abaixo de 3 k Ω .

- I. **Reflexo H – rH (desfecho primário):** para obter o limiar do rH (LrH), rH máximo (rHmáx) e onda M máxima (Mmáx) foram dados pulsos simples retangulares com duração de 1,0 ms entregues a cada 12 segundos no nervo tibial na fossa poplíteia (ânodo sobre a linha poplíteia e cátodo acima e lateralmente ao ânodo) e a intensidade da corrente aumentava gradativamente em passos de 1 mA até que a maior amplitude do rH tivesse sido obtida. A amplitude da razão rHmáx/Mmáx foi considerada durante a análise estatística para minimizar as variações fisiológicas (COGIAMANIAN *et al.*, 2011). Este reflexo tem sido amplamente utilizado no âmbito das pesquisas científicas, na área de neurociências, como ferramenta não invasiva e de fácil realização para avaliar a excitabilidade medular e a espasticidade.

II. Depressão pós-ativação - DPa (desfecho secundário): foi obtida por meio da liberação de pares de estímulos, com a mesma intensidade e duração de pulso do rHmáx utilizado na pesquisa. Os estímulos foram liberados com intervalos de 150, 200, 250 e 300 ms, repetidos em ordem aleatória por cinco vezes, com intervalo mínimo de 12 segundos, a fim de evitar o fenômeno biológico de habituação (PANIZZA *et al.*, 1995). Para a captação da resposta eletromiográfica os eletrodos de superfície foram posicionados sobre o músculo sóleo.

Figura 5 – Estimulador elétrico bipolar (A), posicionamento do voluntário durante a avaliação da excitabilidade medular (B) e disposição dos eletrodos para avaliação do reflexo H e da DPa com o estimulador elétrico bipolar (C).



(A) Equipamento utilizado para a estimulação elétrica sobre o nervo tibial na fossa poplíteia (Neuro-MEP, Neurosoft® (Rússia)). (B) Posicionamento do voluntário com angulação de 30° do joelho direito para a captação eletromiográfica e estimulação do reflexo de Hoffman (reflexo H) e da depressão pós-ativação (DPa). (C) Disposição dos eletrodos para a captação eletromiográfica e estimulação do reflexo de Hoffman (reflexo H) e da depressão pós-ativação (DPa). Eletrodos de superfície posicionados na porção medial do músculo sóleo a 7 cm (I) e 5 cm (II) do encontro das duas porções do gastrocnêmio. (III) Eletrodo terra posicionado na metade da distância entre a fossa poplíteia e o primeiro eletrodo. (IV) Eletrodo de estimulação bipolar com o cátodo voltado para proximal: eletrodo bipolar com o cátodo voltado para proximal na perna direita Fonte: acervo LANA.

6.6.2 Avaliação da excitabilidade cortical

Para avaliação da excitabilidade do M1, os voluntários permaneceram sentados em sua cadeira de rodas e foram instruídos a relaxar ficando em uma posição confortável. A atividade elétrica cortical foi avaliada por meio da estimulação magnética transcraniana por pulso único (EMT-p), utilizando uma bobina em forma de oito, conectada a um estimulador magnético (Neuro-MEP, Neurosoft®). A bobina de estimulação foi posicionada sobre o M1 para determinar a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) e apontada para a região anterior do crânio, em uma angulação de 45^0 , como mostra a figura 6.

Figura 6 - Avaliação do córtex motor primário com o estimulador magnético transcraniano.

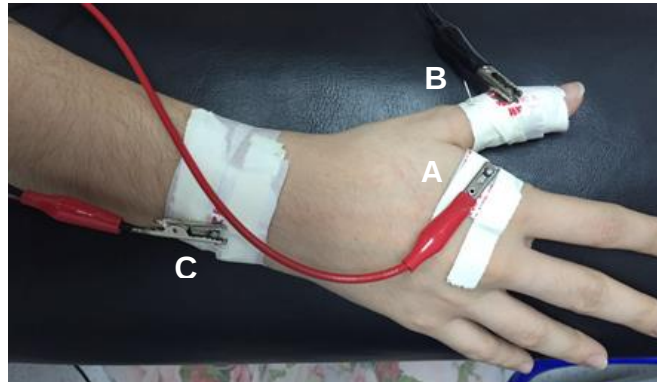


Posicionamento da estimulação magnética transcraniana de pulso simples (EMT-p) sobre o *hotspot* do músculo primeiro interósseo dorsal (PID), por meio da utilização da bobina em forma de oito, durante a avaliação do potencial evocado motor (PEM). Fonte: acervo LANA

Inicialmente, estímulos de EMT-p foram administrados sobre a região de C3 em busca da área de representação cortical (*hotspot*) do PID, região com resposta mais intensa do PEM observada no eletromiógrafo. Os eletrodos de superfície (AgCl), com diâmetro de 10 mm foram colocados sobre o ventre do músculo alvo, e o eletrodo de referência posicionado na articulação interfalangeana do polegar (Figura 7). Todos os cuidados para a aquisição do sinal eletromiográfico foram tomados de acordo com os critérios do *Surface Electromyography for*

the Non-invasive Assessment of Muscles (SENIAM) (HERMENS *et al.*, 2000). Após determinar a área do PID, foi determinado o LMR por meio do software *TMS Motor Threshold Assessment Tool* (MTAT 2.0) (GROPPA *et al.*, 2012)

Figura 7 – Posicionamento dos eletrodos para avaliação do potencial evocado motor.



Disposição dos eletrodos de superfície para captação da atividade eletromiográfica do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). (A) Eletrodo no ventre muscular. (B) Eletrodo na articulação interfalangeana do polegar. (C) Eletrodo no processo estilóide da ulna. Fonte: acervo LANA.

Em seguida foi realizada a seguinte medida de avaliação da excitabilidade cortical.

- I. Potencial evocado motor (PEM) (desfecho primário):** A amplitude do PEM é uma medida utilizada para representar a ativação das fibras musculares das unidades motoras estimuladas. Para esta medida, a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 130% do LMR e com o indivíduo completamente relaxado foram registrados 20 estímulos de PEM do PID. Para a determinação do PEM médio foi observada a média das amplitudes dos potenciais evocados, em mV (FILIPOVIĆ; ROTHWELL; BHATIA, 2010).

6.6.3 Avaliação clínica (desfecho secundário)

Na avaliação clínica foi medido o grau de espasticidade por meio da escala modificada de *Ashworth* (ANEXO D). Esta escala é utilizada para mensurar o grau do tônus muscular e varia de 0 (tônus normal) a 4 (deformidade em flexão ou extensão). Realiza-se a movimentação passiva do membro a ser avaliado e se observa o momento exato em que surge a resistência dificultando o movimento passivo (LEITÃO *et al.*, 2006). Essa escala foi testada bilateralmente nos músculos quadríceps, isquiotibiais, dorsiflexores e flexores plantares e foi aplicada sempre pelo mesmo avaliador.

6.7 Randomização, sigilo de alocação e cegamento

Todos os indivíduos foram submetidos às três intervenções. A ordem das sessões foi randomizada e contrabalanceada, por meio de uma tabela de sequência aleatória gerada pelo site www.randomization.com. A fim de manter o sigilo de alocação, a randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido no estudo e colocada em envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente. Ao final de cada sessão, o avaliador e o participante eram questionados em relação a qual grupo de intervenção o participante foi alocado de modo a investigar o sucesso do mascaramento.

Um pesquisador foi responsável pelas avaliações eletrofisiológicas e da espasticidade e, um segundo pesquisador realizou a aplicação da EMTr. Durante todo o estudo, o cegamento do paciente e do primeiro pesquisador foi mantido.

6.8 Procedimentos experimentais

6.8.1 Intervenção com EMTr

As sessões de EMTr foram realizadas por meio de um estimulador magnético (MagStim Rapid² magnetic stimulator/UK) com uma bobina refrigerada em forma de oito. A bobina de estimulação foi segurada manualmente e encostada no escalpe e o centro da bobina posicionado sobre a área motora das pernas (Cz) e os estímulos entregues a uma intensidade de 90% do LMR (Figura 8). O sistema de marcação internacional 10-20 de colocação de eletrodos de eletroencefalografia foi utilizado para determinar o posicionamento da bobina no escalpe (KLEM *et al.*, 1958). As estimulações obedeceram aos seguintes parâmetros:

Figura 8 – Intervenção com a estimulação magnética transcraniana repetitiva.



Aplicação da estimulação magnética transcraniana (EMTr). (A) Equipamento de estimulação magnética repetitiva (MagStim Rapid² magnetic stimulator/UK) utilizado durante as sessões de (B) EMTr real e (C) *sham*. Fonte: acervo LANA.

- EMTr de alta frequência: foram fornecidos 45 trens de 4 segundos, em uma frequência de 10 Hz (40 pulsos/trem) e com intervalo entre os trens de 28 segundos (total de 1800 pulsos). Este protocolo foi adaptado do estudo de Benito e colaboradores (2012) por ter sido capaz de melhorar o índice motor das extremidades inferiores, a espasticidade e a marcha em indivíduos com LM incompleta após 15 sessões de estimulação (BENITO *et al.*, 2012).

- EMTr de baixa frequência: foram fornecidos um trem de 1500 pulsos a uma frequência de 1 Hz (GALVÃO *et al.*, 2014). Este protocolo foi escolhido por ter demonstrado ser eficaz em reduzir a espasticidade de indivíduos após acidente vascular encefálico quando associado a fisioterapia.
- EMTr *sham*: foram utilizadas duas bobinas, uma conectada ao estimulador, posicionada atrás do indivíduo (longe do escalpe) para gerar o som característico da estimulação de baixa frequência e outra bobina desacoplada do equipamento posicionada sobre o escalpe do indivíduo.

6.9 Processamento e análise dos dados

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas (média, desvio padrão para as variáveis contínuas; mediana e intervalo interquartil para as variáveis discretas) e frequência para as variáveis categóricas. Toda a análise foi realizada a partir dos dados brutos e normalizados em relação aos valores basais. A verificação da distribuição normal dos dados foi realizada através do teste *Shapiro-Wilk*.

Para a obtenção da medida de PEM, 20 ondas eletromiográficas foram analisadas individualmente e em seguida, foi calculada a média do valor da amplitude de cada onda (em mV). Este valor foi obtido pela variação pico a pico das ondas.

Para análise do reflexo de Hoffman e depressão pós-ativação, todos os valores obtidos após a estimulação foram normalizados pela condição *baseline* (normalização intra-indivíduo). Para a DPa foram selecionados os intervalos inter-estímulos de 150 ms, 200 ms, 250 ms e 300 ms como os potenciais picos de retomada de recuperação na curva de

recrutamento do reflexo H (PANIZZA *et al.*, 1995). Para diminuir as variações entre os indivíduos, a máxima amplitude do reflexo-H foi normalizada pela máxima amplitude da onda M ($H \text{ max}/M \text{ max}$).

Para a análise dos dados da escala modificada de Ashworth, os indivíduos foram classificados individualmente em dois extratos: (i) diminuição em pelo menos um ponto da escala (considerada a mínima diferença clínica importante para esta escala); (ii) não ocorrência de diminuição. Em seguida, foi realizada a análise de frequências para cada um dos tempos de avaliação após a intervenção (T0, T30 e T60) analisados pelo teste qui-quadrado.

Para a análise do PEM foi utilizado o teste de Friedman com *post hoc* Wilcoxon e todos os outros dados foram analisados utilizando o teste ANOVA de medidas repetidas para a comparação das médias entre as sessões (3) e tempos (4). Também foi realizado o teste de esfericidade *Mauchly*, e caso houvesse necessidade de correção dos dados, foi utilizado o teste de correção de *Greenhouse-Geisser*. Posteriormente, o teste t pareado foi utilizado, quando necessário. A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS, versão 20.0, adotando um nível de significância de 0,05.

7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigo original (APÊNDICE A) que será enviado a revista *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para área 21 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. Fator de impacto: 3,866).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa dissertação apresenta o primeiro estudo que compara a EMTr de alta e baixa frequência com a estimulação *sham* sobre a excitabilidade cortical, medular e espasticidade em indivíduos com LM incompleta na fase crônica. Apesar da EMTr de alta frequência só ter alterado a excitabilidade cortical não excluimos a possibilidade de recomendá-la como uma técnica viável na tentativa de reequilibrar as alterações na excitabilidade cortical, medular e no tônus muscular em indivíduos com LM incompleta, visto que outros estudos, que utilizaram protocolos com parâmetros diferentes do nosso e com um maior número de sessões, já confirmaram seus efeitos neuromodulatórios.

Os resultados desse estudo *crossover*, apesar de serem preliminares, indicam uma nova perspectiva quanto à avaliação e neuromodulação das alterações na excitabilidade cortical, medular e tônus muscular decorrentes da LM incompleta, por meio da modulação da via corticoespinal descendente após a aplicação da EMTr. Em relação a aplicação da EMTr, foi bem tolerada por todos os pacientes e houve relato de poucos efeitos adversos, tais como dor no pescoço e sonolência de intensidade leve, assim, pôde-se observar que a EMTr parece ser uma técnica segura e com baixo risco de efeitos adversos. Entretanto, salientamos a importância de novos estudos com o objetivo de elucidar os mecanismos subjacentes aos efeitos cumulativos de sessões consecutivas; como também elucidar se a melhora clínica e seus resultados permanecem ao longo do tempo.

Faz-se necessário destacar destacarmos algumas limitações do presente estudo. O pequeno número amostral, decorreu da dificuldade em encontrar indivíduos que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade do estudo. Em segundo lugar, essa pesquisa utilizou um protocolo de apenas uma sessão para cada tipo de frequência da EMTr quando a maioria dos estudos, com evidência de efeito da EMTr, utilizaram protocolos com mais de uma sessão. Em terceiro lugar, os indivíduos que compuseram a amostra não apresentavam

um grau elevado de espasticidade, dificultando então sua redução de forma significativa em apenas uma sessão. Por último, não foi possível avaliar diferentes intensidades de estimulação, visto que esse também é um fator importante na obtenção de resultados satisfatórios.

Como conclusão, o estudo revelou aumento da excitabilidade cortical imediatamente após a aplicação da EMTr de 10 Hz em comparação com o grupo controle. Além disso, o aumento da excitabilidade cortical ocorreu imediatamente, 30 e 60 minutos após a aplicação da EMTr 10Hz. No entanto, não houve alteração da excitabilidade cortical após as sessões de estimulações de baixa frequência e *sham*. Também, não se observou mudança nem na excitabilidade medular nem no grau de espasticidade entre os indivíduos com lesão medular incompleta que compuseram a amostra.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. M.; HICKS, A. L. Spasticity after spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2005. v. 43, n. 10, p. 577–586. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101757>>.
- ALEXEEVA, N.; BROTON, J. G.; CALANCIE, B. Latency of changes in spinal motoneuron excitability evoked by transcranial magnetic brain stimulation in spinal cord injured individuals. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control**, 1998. v. 109, n. 4, p. 297–303.
- _____; CALANCIE, B. Efficacy of QuadroPulse rTMS for improving motor function after spinal cord injury: Three case studies. **The journal of spinal cord medicine**, 2016. v. 39, n. 1, p. 50–7. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772314Y.0000000279%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437531%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4725792>>.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. **The Lancet**, 1985. v. 325, n. 8437, p. 1106–1107.
- BARROS GALVÃO, S. C. *et al.* Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: A randomized controlled trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2014. v. 95, n. 2, p. 222–229.
- BELCI, M. *et al.* Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, p. 417–419.
- BENITO, J. *et al.* Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. **Top Spinal Cord Inj Rehabil**, 2012. v. 18, n. 2, p. 106–112. Disponível em: <www.thomasland.com>.
- BENITO PENALVA, J. *et al.* H reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems. **Spinal cord : the official journal of the International Medical Society of Paraplegia**, 2010. v. 48, n. 5, p. 400–406.
- BOHANNON, R. W.; SMITH, M. B. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. **Phys Ther**, 1987. v. 67, p. 206–207.
- BOULENGUEZ, P.; VINAY, L. Strategies to restore motor functions after spinal cord injury. **Current Opinion in Neurobiology**, 2009. v. 19, n. 6, p. 587–600.
- BROOKE, J. D. *et al.* Sensori-sensory afferent conditioning with leg movement: Gain control in spinal reflex and ascending paths. **Progress in Neurobiology**, 1997. v. 51, n. 4, p. 393–421.
- BURCHIEL, K. J.; HSU, F. P. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. **Spine (Phila Pa 1976)**, 2001a. v. 26, n. 24, p. S146–S160. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805622>>.
- _____; _____. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. **Spine**, 2001b. v. 26, n. 24, p. S146–S160.

CALANCIE, B. *et al.* Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo- and hyperexcitability after spinal cord injury in man. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials**, 1993. v. 89, n. 3, p. 177–186.

CAMPOS, M. F. De *et al.* Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 2008. v. 35, n. 2, p. 88–93. Disponível em: </scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt>.

CAPADAY, C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. **Journal of Neuroscience Methods**, 1997. v. 74, n. 2, p. 201–218.

CENTONZE, D. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. **Neurology**, 2007. v. 68, n. 13, p. 1045–1050.

CHA, H. G.; JI, S.-G.; KIM, M.-K. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability and sensory nerve conduction velocity in subacute-stage incomplete spinal cord injury patients. **Journal of physical therapy science**, 2016. v. 28, n. 7, p. 2002–4. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/28/7/28_jpts-2016-079/_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27512251%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4968493>.

CHEN, R. *et al.* The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 2008. v. 119, n. 3, p. 504–532.

CIRILLO, J.; CALABRO, F. J.; PEREZ, M. A. Impaired Organization of Paired-Pulse TMS-Induced I-Waves After Human Spinal Cord Injury. **Cerebral Cortex**, 2016. v. 26, n. 5, p. 2167–2177.

CLAIR-AUGER, J. M.; LAGERQUIST, O.; COLLINS, D. F. Depression and recovery of reflex amplitude during electrical stimulation after spinal cord injury. **Clinical Neurophysiology**, 2013. v. 124, n. 4, p. 723–731. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.022>>.

COGIAMANIAN, F. *et al.* Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. **Pain**, 2011. v. 152, n. 2, p. 370–375.

COHEN-ADAD, J. *et al.* Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. **NeuroImage**, 2011. v. 55, n. 3, p. 1024–1033. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.089>>.

CONFORTO, A. B. *et al.* Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2003. v. 61, n. 1, p. 146–152.

CRONE, C.; NIELSEN, J. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. **Experimental Brain Research**, 1989. v. 78, n. 1, p. 28–32.

DAVEY, N. J. *et al.* Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. **The Journal of physiology**, 1994. v. 477, n. Pt 2, p. 223–35. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7932215%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1155624>>.

DAVEY, N. J. *et al.* Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 1998. v. 65, n. 1, p. 80–87.

DAVID, S; AGUAYO, A. J. Axonal Elongation into Peripheral Nervous System `` Bridges after Central Nervous System Injury in Adult Rats Author (s): Samuel David and Albert J . Aguayo Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.js.1981.v.214.n.4523.p.931-933>.

DEFERIN, R. *et al.* The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 2007. v. 88, n. 12, p. 1574–1580. Disponível em: <papers://4cf6d102-01c0-4a77-b1a4-9a4307f5bcc9/Paper/p18>.

DIETZ, V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. **Experimental Neurology**, 2012. v. 235, n. 1, p. 110–115. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.007>>.

DIRETRIZES, P. Projeto Diretrizes Espasticidade : Avaliação Clínica Projeto Diretrizes. 2006. p. 1–8.

DITUNNO, J. F. *et al.* Spinal shock revisited: a four-phase model. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, n. 7, p. 383–395. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101603>>.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Management of Spasticity After Spinal Cord Injury: Current Techniques and Future Directions. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2010. v. 24, n. 1, p. 23–33. Disponível em: <<http://nnr.sagepub.com/content/24/1/23%5Cnhttp://nnr.sagepub.com/content/24/1/23.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723923>>.

ELLAWAY, P. H. *et al.* Review of physiological motor outcome measures in spinal cord injury using transcranial magnetic stimulation and spinal reflexes. **Journal Of Rehabilitation Research And Development**, 2007. v. 44, n. 1, p. 69–76. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551860>>.

ESCLARÍN DE RUZ, A. *et al.* Estudio de prevalencia de la espasticidad en el paciente con lesión medular. **Rehabilitación**, 2002. v. 36, n. 1, p. 6–12. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048712002732295>>.

FILIPOVIĆ, S. R.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurophysiology**, 2010. v. 121, n. 7, p. 1129–1137.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature clinical practice. Neurology**, 2007. v. 3, n. 7, p. 383–393. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0530>>.

FREUND, P. *et al.* Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury. **Brain**, 2011. v. 134, n. 6, p. 1610–1622.

GERASIMENKO, Y. *et al.* Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, 2015. v. 58, n. 4, p. 225–231. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.003>>.

GOMES-OSMAN, J.; FIELD-FOTE, E. C. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multiday 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice. **J.Neurol.Phys.Ther.**, 2015. v. 39, n. 1, p. 23–30.

GREY, M. J. *et al.* Post-activation depression of Soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. **Experimental Brain Research**, 2008. v. 185, n. 2, p. 189–197.

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 2012. v. 123, n. 5, p. 858–882. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUO, D.; HU, J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. **Neuroscience**, 2014. v. 283, p. 95–106.

HAAS, B. M. *et al.* The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. **Spinal cord**, 1996. v. 34, n. 9, p. 560–4. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883191>>.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature**, 2000. v. 406, n. 6792, p. 147–150.

HERMENS, H. J. *et al.* Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, 2000. v. 10, n. 5, p. 361–374.

HIERSEMENZEL, L. P.; CURT, A.; DIETZ, V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. **Neurology**, 2000. v. 54, p. 1574–1582.

HULTBORN, H. *et al.* On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. **Experimental brain research.**, 1996. v. 108, n. 3, p. 450–462.

ILLIS, L. S. Is there a central pattern generator in man? **Paraplegia**, 1995. v. 33, n. 5, p. 239–240.

JANKOWSKA, E. Spinal interneuronal systems: Identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. **Journal of Physiology**, 2001. v. 533, n. 1, p. 31–40.

JETTÉ, F. *et al.* Effect of Single-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Hand Versus Leg Motor Area on Pain After Spinal Cord Injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2013. v. 27, n. 7, p. 636–643. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968313484810>>.

JURKIEWICZ, M. T. *et al.* Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. **Neurorehabilitation and neural repair**, 2007. v. 21, n. 6, p. 527–38. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507643>>.

KAKULAS, B. A. Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, n. 10, p. 549–563. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101670>>.

KANG, B. S.; SHIN, H. I.; BANG, M. S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 2009. v. 90, n. 10, p. 1766–1771.

Disponível em: <19801069>.

KATZ, R. T. *et al.* Objective quantification of spastic hypertonia: Correlation with clinical findings. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1992. v. 73, n. 4, p. 339–347.

KIČIĆ, D. **Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation**. [S.l.]: [s.n.], 2009.

KIRSHBLUM, S. C. *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). **J Spinal Cord Med**, 2011. v. 34, n. 6, p. 535–546.

KITA, M.; GOODKIN, D. E. Drugs used to treat spasticity. **Drugs**, 2000. v. 59, n. 3, p. 487–495.

KLEM, G. *et al.* The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 1958. v. 10, n. 2, p. 371–375. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

KNIKOU, M. Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions. **Clinical Neurophysiology**, 2010. v. 121, n. 10, p. 1655–1668. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.039>>.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, 2003. v. 2, n. 3, p. 145–156.

KOLE, M. H. P. *et al.* Changes in 5-HT(1A) and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. **Brain Research**, 1999. v. 826, n. 2, p. 309–312.

KUMRU, H. *et al.* Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2010. v. 24, n. 5, p. 435–441. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3366152&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

_____*et al.* Influence of spinal cord lesion level and severity on H-reflex excitability and recovery curve. **Muscle and Nerve**, 2015. v. 52, n. 4, p. 616–622.

KUPPUSWAMY, A. *et al.* Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, 2011. v. 122, n. 12, p. 2452–61. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600843>>.

LABRUYÈRE, R.; ZIMMERLI, M.; HEDEL, H. J. VAN. Slowed down: Response time deficits in well-recovered subjects with incomplete spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2013. v. 94, n. 10, p. 2020–2026.

LABRUYÈRE, R.; HEDEL, H. J. VAN. Instrument validity and reliability of a choice response time test for subjects with incomplete spinal cord injury: Relationship with function. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2011. v. 92, n. 9, p. 1443–1449. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.04.006>>.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive

transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, 2014. v. 125, n. 11, p. 2150–2206. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138824571400296X>>.

LIEW, S.-L. *et al.* Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. **Frontiers in human neuroscience**, 2014. v. 8, n. June, p. 1–15. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4072967&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LITTLE, J. W. *et al.* Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 1999. v. 80, n. 5, p. 587–599.

MASINI, M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, 2001. v. 12, n. 2, p. 97–100. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Estimativa+da+incid+nci+a+e+preval+ncia+de+les+o+medular+no+Brasil#0>>.

MAYER, N. H. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. 1997. p. 1–10.

MAZZOCCHIO, R. *et al.* Plastic changes in the human H-reflex pathway at rest following skillful cycling training. **Clinical Neurophysiology**, 2006. v. 117, n. 8, p. 1682–1691.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal cord injury. **The Lancet**, 2002. v. 359, n. 13, p. 680–7.

MCKAY, W. B. *et al.* Clinical neurophysiological assessment of residual motor control in post-spinal cord injury paralysis. **Neurorehabilitation and neural repair**, 2004. v. 18, n. 3, p. 144–53. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15375274>>.

MEUNIER, S. *et al.* Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. **The Journal of Physiology**, 2007. v. 579, n. 2, p. 375–388. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2006.122911>>.

MORI, F. *et al.* **The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. Progress in Brain Research.**

MUKHERJEE, A.; CHAKRAVARTY, A. Spasticity mechanisms - for the clinician. **Frontiers in Neurology**, 2010. v. MAR, n. December, p. 1–10.

MÜLLER, V. T. *et al.* O que é estimulação magnética transcraniana ? 2013. v. 49, n. 1, p. 20–31.

NAKAZAWA, K.; KAWASHIMA, N.; AKAI, M. Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2006. v. 87, n. 1, p. 71–75.

NARDONE, R. *et al.* Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. **Brain Research**, 2013. v. 1504, p. 58–73.

_____; HÖLLER, Y.; LEIS, S.; *et al.* Invasive and non-invasive brain stimulation for

treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. **The journal of spinal cord medicine**, 2014. v. 37, n. 1, p. 19–31. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4066547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

_____; _____. THOMSCHEWSKI, A.; *et al.* Serotonergic transmission after spinal cord injury. **Journal of Neural Transmission**, 2014. v. 122, n. 2, p. 279–295.

NARDONE, R. *et al.* rTMS modulates reciprocal inhibition in patients with traumatic spinal cord injury. **Spinal cord**, 2014. v. 52, n. 11, p. 831–5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112970>>.

_____. *et al.* Assessment of corticospinal excitability after traumatic spinal cord injury using MEP recruitment curves: a preliminary TMS study. **Spinal Cord**, 2015. v. 53, n. 7, p. 534–538. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sc.2015.12>>.

NARDONE, R. *et al.* Effects of theta burst stimulation on referred phantom sensations in patients with spinal cord injury. **NeuroReport**, 2016. v. 27, n. 4, p. 209–212.

NARDONE, R. *et al.* rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2016. n. November 2015, p. 1–6. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sc.2016.87>>.

NEW, P. W. *et al.* Estimating the incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury in Australia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 1, p. 76–83. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.08.013>>.

NIELSEN, I. F.; SINKJAER, T.; JAKOBSEN, J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. 1996. p. 227–232.

NIELSEN, J. *et al.* H-reflexes are less depressed following muscle stretch in spastic spinal cord injured patients than in healthy subjects. **Experimental Brain Research**, 1993. v. 97, n. 1, p. 173–176.

NIELSEN, J.; PETERSEN, N. Evidence favouring different descending pathways to soleus motoneurons activated by magnetic brain stimulation in man. **The Journal of physiology**, 1995. v. 486 (Pt 3, n. 3, p. 779–88. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1156565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, 2008. v. 1, n. 3, p. 206–223.

OUDEGA, M.; PEREZ, M. A. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. **J Physiol J Physiol**, 2012. v. 59016, n. 59016, p. 3647–3663.

PALMIERI, R. M.; INGERSOLL, C. D.; HOFFMAN, M. A. The Hoffmann reflex: Methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. **Journal of Athletic Training**, 2004. v. 39, n. 3, p. 268–277.

PANIZZA, M. *et al.* H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex of the upper limbs in patients with spasticity secondary to stroke. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1995. v. 74, n. 5, p. 357–363.

PASSARD, A. *et al.* Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. **Brain**, 2007. v. 130, n. 10, p. 2661–2670.

PEREZ, M. A.; LUNGHOLT, B. K. S.; NIELSEN, J. Presynaptic control of group Ia afferents in relation to acquisition of a visuo-motor skill in healthy humans. **The Journal of physiology**, 2005. v. 568, n. Pt 1, p. 343–54. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1474778&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

PHADKE, C. P. *et al.* Comparison of Soleus H-Reflex Modulation After Incomplete Spinal Cord Injury in 2 Walking Environments: Treadmill With Body Weight Support and Overground. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2007. v. 88, n. 12, p. 1606–1613.

PHADKE, C. P. *et al.* Soleus H-reflex modulation after motor incomplete spinal cord injury: effects of body position and walking speed. **The journal of spinal cord medicine**, 2010. v. 33, n. 4, p. 371–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061896%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2964025>>.

PIERROT-DESEILLIGNY, E.; MAZEVET, D. The monosynaptic reflex: A tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. **Neurophysiologie Clinique**, 2000. v. 30, n. 2, p. 67–80.

PM, R. *et al.* Non- invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 1994. v. 91, p. 72–92.

QUARTARONE, A. *et al.* Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. **Experimental Brain Research**, 2005. v. 161, n. 1, p. 114–124.

RAMER, L. M.; RAMER, M. S.; BRADBURY, E. J. Restoring function after spinal cord injury: Towards clinical translation of experimental strategies. **The Lancet Neurology**, 2014. v. 13, n. 12, p. 1241–1256. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70144-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70144-9)>.

RIDDING, M. C.; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **The Journal of Physiology**, 2010. v. 588, n. 13, p. 2291–304. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2915507&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, 2009. v. 120, n. 12, p. 323–330.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol**, 1994. v. 91, n. 0013–4694 (Print) LA–eng PT–Journal Article PT–Review SB–IM, p. 79–92. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7519144>>.

ROUX, N. LE *et al.* Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. **European Journal of Neuroscience**, 2006. v. 24, n. 12, p. 3507–3518.

SAUNDERS, L. L. *et al.* Lifetime prevalence of chronic health conditions among persons with spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 4, p. 673–679. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.019>>.

SCHIEPPATI, M. The Hoffmann reflex: A means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. **Progress in Neurobiology**, 1987. v. 28, n. 4, p. 345–376.

SCHINDLER-IVENS, S.; SHIELDS, R. K. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. **Experimental brain research**, 2000. v. 133, n. 2, p. 233–41. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10968224>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4034370>>.

SERRANOVA, T. *et al.* Abnormal corticospinal tract modulation of the soleus H reflex in patients with pure spastic paraparesis. **Neuroscience Letters**, 2008. v. 437, n. 1, p. 15–19.

SKÖLD, C.; LEVI, R.; SEIGER, Å. Spasticity after traumatic spinal cord injury: Nature, severity, and location. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1999. v. 80, n. 12, p. 1548–1557.

SMITH, H. C. *et al.* Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. **Spinal cord**, 2000. v. 38, n. 5, p. 292–300. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822402>>.

STEPHAN, K. *et al.* Spinal cord injury — incidence , prognosis , and outcome : an analysis of the TraumaRegister DGU. **The Spine Journal**, 2015. v. 15, p. 1994–2001.

TAZOE, T.; PEREZ, M. A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 4, p. S145–S155. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.418>>.

TOHDA, C.; KUBOYAMA, T. Current and future therapeutic strategies for functional repair of spinal cord injury. **Pharmacology and Therapeutics**, 2011. v. 132, n. 1, p. 57–71. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.05.006>>.

TRIMBLE, M. H.; KUKULKA, C. G.; BEHRMAN, A. L. The effect of treadmill gait training on low-frequency depression of the soleus H-reflex: Comparison of a spinal cord injured man to normal subjects. **Neuroscience Letters**, 1998. v. 246, n. 3, p. 186–188.

VALERO-CABRÉ, A.; PASCUAL-LEONE, A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, 2005. v. 24, n. 1, p. 29–35.

VALERO-CABRÉ, A. *et al.* Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. **Neuroreport**, 2001. v. 12, n. 17, p. 3845–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726806>>.

VALLE, A. C. *et al.* Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 2007. v. 49, n. 7, p. 534–538.

WRATHALL, J. R.; LI, W.; HUDSON, L. D. Myelin gene expression after experimental contusive spinal cord injury. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, 1998. v. 18, n. 21, p. 8780–8793.

WRIGLEY, P. J. *et al.* Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. **Cerebral Cortex**, 2009. v. 19, n. 1, p. 224–232.

YABLON, S. A; STOKIC, D. S. Neurophysiologic Evaluation of Spastic Hypertonia. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, 2004. v. 83, n. 10, p. 10–18.

YANG, J. F. *et al.* H-reflex modulation during walking in spastic paretic subjects. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, 1991. v. 18, n. 4, p. 443–452.

YANG, Y.; XIAO, J.; SONG, W. Post-activation depression of the lower extremities in stroke patients with spasticity and spastic equinovarus deformity. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, 2015. v. 73, n. 6, p. 493–498.

YILMAZ, B. *et al.* The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, 2014. v. 37, n. 4, p. 397–400. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772313Y.00000000172>>.

ZEHR, E. P. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. **European Journal of Applied Physiology**, 2002. v. 86, n. 6, p. 455–468.

ZIEMANN, U. *et al.* Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. **Ann Neurol**, 1996. v. 40, n. 3, p. 367–378. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797526>>.

APÊNDICE A – Repetitive transcranial magnetic stimulation on the modulation of cortical and medular excitability in individuals with spinal cord injury

Submitted to Clinical Neurophysiology

Authors: **Mendonça**, Thyciane ^{a,b}; **Albuquerque**, Plínio Luna ^{a,c}; **Campêlo**, Mayara ^{a,d}; **Shirahige**, Livia ^{a,e}; **Fontes**, Luis Augusto Mendes ^{a,f}; **Brito**, Rodrigo de Mattos ^{a,g}; **Monte-Silva**, Kátia ^{#a,h}

Affiliation: ^a Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife – PE – Brazil

E-mail addres: ^bm.thyciane@gmail.com; ^cplinioluna@gmail.com; ^dft.mayaracampelo@gmail.com; ^elivia.sgn@gmail.com; ^fluuismendess@gmail.com; ^grmbrito1@gmail.com; ^hmonte.silvakk@gmail.com.

[#] **Corresponding author:** Katia Monte-Silva; Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil. PHONE: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; monte.silvakk@gmail.com.

Registration Protocol: NCT03014999

HIGHLIGHTS

- Increased cortical excitability after a session of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation.
- High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation was not able to promote the reduction of spinal cord excitability nor spasticity.
- Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation was not able to alter the cortical and spinal cord excitabilities or spasticity.

ABSTRACT

Objective: To evaluate electrophysiological and clinical repercussions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared to sham stimulation when applied on the primary motor cortex (Cz) in individuals with incomplete spinal cord injury. **Methods:** A total of 11 subjects (35 ± 12 years) underwent three experimental sessions of rTMS (10 Hz, 1 Hz and sham stimulation) in randomized order at 90% intensity of the resting motor threshold and interspersed by a seven day interval between sessions. The following outcome measures were evaluated: primary motor cortex (M1) and spinal cord excitability and spasticity in the moments before (baseline), immediately after (T0), 30 (T30) and 60 (T60) minutes after rTMS. M1 excitability was obtained through motor evoked potential (MEP); spinal cord excitability by the Hoffman reflex (H-reflex) and post-activation depression (PaD); and spasticity by the modified Ashworth scale (MAS). **Results:** A significant increase in cortical excitability was observed in subjects submitted to 10 Hz rTMS at the T0 moment when compared to sham stimulation ($p = 0.008$); this increase was also significant at T0 ($p = 0.009$), T30 ($p = 0.005$) and T60 ($p = 0.005$) moments when compared to the baseline condition. No significant differences were observed after the 10 Hz rTMS on spinal excitability or on spasticity. There were also no intergroup differences found, or in the time after application of 1 Hz rTMS, or after sham stimulation for any of the assessed outcomes. **Conclusion:** High-frequency rTMS applied on Cz was able to promote increased cortical excitability in individuals with incomplete spinal cord injury for at least 60 minutes; however, it did not modify spinal excitability or spasticity. **Significance:** Normalization of cortical and spinal excitability may help reduce exacerbation of spinal reflexes and spasticity in this population.

KEYWORDS: Spinal Cord Injury. Transcranial magnetic stimulation. Excitability. Spasticity. Physiotherapy.

1. INTRODUCTION

A spinal cord injury can partially or totally interrupt the transmission of information from the descending pathways (from the brain to the medulla) or from the ascending pathways (from the medulla to the brain) (Freund et al., 2011; Jurkiewicz et al., 2007; Wrathall et al., 1998; Wrigley et al., 2009). This suppression or decrease of communication of the brain with the spinal cord can lead to generating changes in the level of cortical (Ellaway et al., 2007; Oudega and Perez, 2012) and medular excitability (Guo and Hu, 2014; Little et al., 1999), leading to the onset of spasticity (Adams and Hicks, 2005; Ditunno et al., 2004; Elbasiouny et al., 2010; Kakulas, 2004). Spasticity is a frequent complication in spinal cord injuries that can cause functional difficulties, deformities and pain (Mukherjee and Chakravarty, 2010).

Spasticity is characterized by an exacerbation of the secondary stretch reflex to hyperexcitability of the spinal reflexes, which occurs due to the loss of inhibitory influences descending from the spinal cord (Adams and Hicks, 2005; Mayer, 1997). In addition to exacerbation of medular excitability, individuals with spinal cord injury present alterations in cortical excitability (Ellaway et al., 2007; Oudega and Perez, 2012) due to the neuroplastic changes that occur resulting from the decrease or suppression in the corticospinal connection (Guo and Hu, 2014; Little et al., 1999).

Among the therapeutic forms that act in the treatment of spasticity, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been gaining prominence in recent years. It has been used as a potential non-invasive strategy to modulate central nervous system excitability and corticosteroid connections (Groppa et al., 2012; Hallett, 2000; Lefaucheur et al., 2014; Nardone et al., 2014; Tazoe and Perez, 2015). There is evidence that the modulation of corticospinal circuits by rTMS promotes decreased spasticity, improves motor control and increases functional gains in individuals with incomplete spinal cord injury (Benito et al.,

2012; Kumru et al., 2010). However, no studies have investigated which rTMS frequency is most effective in inducing modifications in cortical and spinal excitability, nor the clinical repercussions of these modifications in individuals with incomplete spinal cord injury. It is known that the subsequent effects to the use of rTMS depend (among other factors) on the selected stimulation frequency. In general, high-frequency rTMS promotes an increase of cortical excitability, while low-frequency rTMS promotes a decrease (Groppa et al., 2012).

Thus, the objective of the present study was to evaluate the electrophysiological (cortical and spinal excitability) and clinical (spasticity) repercussions of a single rTMS session performed at different frequencies when applied on the cortical representation area of the lower limbs in individuals with incomplete spinal cord injury in the chronic phase. Such an investigation has a relevant therapeutic contribution, since knowing that reduced spinal excitability probably depends on cortical inhibitory control, it is possible that the effect of cortical modulation creates changes in the descending inhibitory pathways that are connected to the spinal cord, thus favoring a decrease in spinal cord excitability and spasticity in this population.

2. MATERIALS AND METHODS

A crossover, sham-controlled, randomized, counterbalanced, triple blind study approved by the Ethics and Human Research Committee of the Health Science Center of UFPE-CCS/UFPE, under the opinion number 1,053,059. The study was also registered at the www.clinicaltrials.gov (NCT03014999). The experimental procedures followed the guidelines of Resolution 466/12 of the National Health Council and were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964). All patients signed the Clear and Informed Consent Form prior to the start of the study.

2.1 Participants

Eleven volunteers with spinal cord injury (8 men and 3 women; mean age: 35 ± 12 years) were recruited through print, digital and social media ads. Data collection took place between June 2016 and April 2017, in the Laboratory of Applied Neuroscience of the Department of Physical Therapy of the Federal University of Pernambuco. Participants included in the study were: (i) individuals with a clinical diagnosis provided by a neurologist of incomplete thoracolumbar spinal cord injury (below the T1 level) according to the international standardization for neurological spinal cord injury classification (*ISCSCI - International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*) (KIRSHBLUM *et al.*, 2011); (ii) in the chronic phase of recovery (injury time > 8 months) (MCDONALD; SADOWSKY, 2002); (iii) aged between 18-55 years without gender distinction; (iv) with a C or D degree of sensory-motor impairment according to the *American Spinal Cord Injury Association* (ASIA) scale (KIRSHBLUM *et al.*, 2011); (v) who were not regular walkers, but who also did not have a severe deficit for independent walking.

The following volunteers were excluded: (i) those with progressive degenerative disease, vestibular or visual disorders, significant cognitive deficit, or other neurological and/or orthopedic pathologies that affected gait and the evaluated outcomes; (ii) those with contraindication for transcranial magnetic stimulation (ROSSI, Simone *et al.*, 2009); (iii) who had knee flexor muscle contracture > 20°; (iv) with severe skin ulcers; (v) reporting cardiac dysfunction, angina or hemodynamic disorders; or (vi) those who altered their medication which had repercussions on the cortical and medullary or antispasmodic excitabilities during the study.

2.2 Procedures

Experimental sessions. Volunteers who met the eligibility criteria and agreed to participate in the study were submitted to three rTMS sessions: (i) high-frequency rTMS (10 Hz); (ii) low-frequency rTMS (1 Hz) and rTMS sham. Excitability of the CNS (medullary and cortical) and spasticity were measured prior to initiating the sessions (baseline), immediately after (T0), 30 (T30) and 60 (T60) minutes after application of rTMS. The sessions were separated by a minimum interval of seven days (washout period) to ensure that there were no cumulative effects.

Randomization and blinding. The order of the three sessions was randomized and counterbalanced among the volunteers using a random sequence table generated by www.randomization.com. The randomization was conducted by a researcher outside the experimental procedures and kept sealed in opaque and sequentially numbered envelopes to preserve allocation secrecy. It should be noted that volunteers and researchers were unaware of the rTMS stimulation application order throughout the collection period. Moreover, statistical analyses were conducted by researchers who were unaware of the three different types of interventions.

2.3 Outcome Measures

2.3.1 Evaluation of cortical excitability (primary outcome)

Excitability of the left primary motor cortex was assessed by single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS). For this, all volunteers remained seated in their wheelchair and were instructed to relax by staying in a comfortable position. Then a 70-mm diameter coil shaped like an eight was manually held over the hotspot (the region with the most intense MEP response) of the right first dorsal interosseous (FDI) muscle with the anterior edge directed towards the anterior region of the skull, forming a 45 degree angle with the sagittal

plane. The electromyographic response was obtained by surface electrodes positioned on the muscular belly of the first dorsal interosseous muscle (FDI).

Cortical excitability of the patients was measured by the motor evoked potential (MEP). The resting motor threshold value (RMT) was initially defined using the *Motor Threshold Assessment Tool* (MTAT 2.0 software) as the standard (<http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>). The output of the magnetic stimulator was subsequently programmed to provide 130% of the RMT value and 20 electromyographic records generated an average MEP value.

2.3.2 Evaluation of spinal excitability (primary outcome):

In order to perform the spinal excitability measures, the volunteers were positioned in ventral decubitus with 30° knee flexion and electrical stimuli (Neuromep-8, Russia) were applied to the posterior tibial nerve in the popliteal fossa of the right lower limb. Surface electromyography was recorded by two self-adhesive Ag-AgCl electrodes (1.0 cm in diameter) with an inter-electrode distance of 2 cm. The electrodes were positioned in the medial portion of the right soleus muscle at a distance of 5 and 7 cm from the medial head of the gastrocnemius muscle. A grounded electrode was positioned over the gastrocnemius midline at a distance of 10 cm from the recording electrodes. The electromyographic records were collected at a bandwidth of 5-10000 Hz, sampling rate of 2000 Hz and impedance below 3 kΩ.

The spinal excitability of the individuals was evaluated according to two electrometric measurements: H-reflex threshold (HrfT), H-reflex maximum (Hrfmax) and maximum M-wave (Mmax), at every 12 seconds; single and rectangular pulses lasting 1 ms were released into the popliteal fossa. The electric current intensity applied to the posterior tibial nerve was gradually increased at 1 mA intensities until the highest amplitude of H-

reflex. Studies suggest that the amplitudes of H-reflex are significantly higher in individuals with incomplete spinal cord injury when compared to individuals without spinal cord damage (PHADKE *et al.*, 2007, 2010).

Post-activation depression – PaD: pairs of electrical pulses were released using the same intensity and duration of Hrfmax used in the present study. These were delivered at intervals of 150, 200, 250 and 300 ms (PANIZZA *et al.*, 1995), repeated in random order for five times, and with a minimum interval of 12 seconds. Post-activation depression is a measure used to evaluate bone marrow recovery and plasticity (Meunier *et al.*, 2007; Perez *et al.*, 2005b). PaD is decreased in individuals with interruption of medullary pathways, which causes higher conditioned stimulus responses. These changes are related to decreased GABAergic inhibition and excitation of the monoaminergic pathways (serotonin and noradrenaline) in the interneurons spinal network (JANKOWSKA, 2001).

2.3.3 Spasticity evaluation (secondary outcome)

The modified Ashworth scale (MAS) was used to bilaterally measure the spasticity of the lower limb muscle groups. This scale ranges from 0 (normal tonus) to 4 (rigid parts in flexion or extension). Passive movement of the limb to be evaluated is performed and the exact moment when resistance to passive movement occurs is observed (Leitão, 2006). Classification of the spasticity degree was performed bilaterally in the lower limb musculature (knee flexors, dorsiflexors and plantar flexors), always by the same evaluator.

2.4 Interventions

2.4.1 Repetitive transcranial magnetic stimulation - rTMS

Low frequency stimulation was released at 1 Hz and 1500 pulses were delivered in a single train. This protocol was chosen because it has been shown to be effective in reducing

the spasticity of individuals with stroke when associated with physiotherapy (BARROS GALVÃO *et al.*, 2014). In high-frequency sessions, 45 4-second trains were delivered at a frequency of 10 Hz (40 pulses/train) and with an interval of 28 seconds between trains (total of 1800 pulses). These parameters were adapted from the study by Benito *et al.* (2012) for being able to improve the motor index of lower limbs, the spasticity and gait in subjects with incomplete spinal cord injuries after 15 stimulation sessions (BENITO *et al.*, 2012). For both cases, a figure-eight coil was manually positioned with the center held over the cortical representation area of lower limbs (Cz) and output intensity equivalent to 90% of the RMT. Two coils were used in the case of sham rTMS: one connected to the stimulator and positioned behind the individual (away from the scalp) to generate the sound characteristic of the stimulation; and another uncoupled from the equipment, positioned on the individual's scalp.

3. DATA PROCESSING AND ANALYSIS

A descriptive analysis was initially performed to characterize the sample using mean trends and dispersion measurements for quantitative variables (mean, standard deviation for continuous variables, median and interquartile range for discrete variables), and the frequency for categorical variables. All analyzes were performed according to normalized data in relation to the baseline values. Verification of the normal distribution of the data was performed by the Shapiro-Wilk test.

An amplitude of 20 MEP waves was analyzed individually to obtain the MEP measure. For the PaD, the stimuli were released with inter-stimulus intervals of 150 ms, 200 ms, 250 ms and 300 ms, as these were potential recovery peaks in the H-reflex recruitment curve (Panizza *et al.*, 1995). The maximum amplitude of the H-reflex was

normalized by the maximum amplitude of the M wave (H max/M max) in order to reduce variations between individuals.

Regarding the data analysis from the modified Ashworth's scale, individuals were individually classified into two extracts: (i) a decrease in at least one point of the scale (considered the least important clinical difference for this scale); (ii) or no decrease occurred. Next, the frequency analysis was performed by the chi-square test for each of the evaluation times after the intervention (T0, T30 and T60).

The Friedman test was used for the MEP analysis, and after the Wilcoxon test and all other data were analyzed using the repeated measures ANOVA test to compare the means between sessions (3) and times (4). The Mauchly sphericity test was also applied and the Greenhouse-Geisser correction was adopted in case there was a need for data correction. The paired t-test was subsequently used when necessary. Statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0, adopting a level of significance of 0.05.

4. RESULTS

First, 138 volunteers with spinal cord injury were contacted and invited to participate in the study. Of these, 103 were excluded for several reasons such as not being able to attend the research site, diagnosis of complete spinal cord injury or injury at the cervical level. Thus, 35 met the criteria to be screened; however, only eleven volunteers (8 men and 3 women; mean age: 35 ± 12 years) met the eligibility criteria and composed the sample (Figure 1). The clinical characteristics of each volunteer can be observed in Table 1.

FIGURA 1

TABELA 1

Stimulation was well tolerated by all patients and there was no discontinuation in the study. There were a few adverse effects reported such as neck pain and mild drowsiness. A significant increase in cortical excitability was only observed in subjects submitted to 10 Hz rTMS immediately after stimulation when compared to sham stimulation ($p = 0.008$). This increase was also significant at times T0 ($p = 0.009$), T30 ($p = 0.005$) and T60 ($p = 0.005$) when compared to the baseline condition (Figure 2).

FIGURA 2

No significant differences were found between the stimulations (Stimulation: $F = 1.50$, $p = 0.24$, power = 0.35) or in the comparison over time (Time: $F = 0.46$, $p = 0.64$, power = 0.11) for the amplitude of the maximum H-reflex normalized by the maximum M wave ($H_{\max}/H_{\max}$), and for post-activation depression at 150 ms (Stimulation: $F = 1.45$, $p = 0.27$, power = 0.25, Time: $F = 0.30$, $p = 0.82$, power = 0.10), 200 ms (Stimulation: $F = 0.66$, $p = 0.53$, power = 0.14, Time: $F = 0.40$, $p = 0.76$, power = 0.12), 250 ms (Stimulation: $F = 1.15$; $p = 0.40$; power = 0.22; Time: $F = 0.99$; $p = 0.41$; power = 0.24) and 300 ms intervals (Stimulation: $F = 0.77$; $p = 0.48$; power = 0.16; Time: $F = 0.58$; $p = 0.92$; power = 0.06) (Table 2).

TABELA 2

No significant reduction was observed regarding lower limb musculature spasticity after the rTMS sessions in any of the conditions studied (Table 3).

TABELA 3

5. DISCUSSION

The main outcome of this study was the significant increase in cortical excitability in the group submitted to a single session of high-frequency rTMS immediately after the stimulation when compared to the control group. In addition, this increase in cortical excitability in the high-frequency group lasted for at least 60 minutes after the end of the stimulation. In contrast, no significant reduction in spinal cord excitability and spasticity of individuals was identified. In relation to low-frequency rTMS, no significant changes were observed.

Therefore, a single rTMS session applied over the cortical representation area of the lower limbs was not effective in modulating the spinal monosynaptic reflexes nor did it clinically affect the level of spasticity, regardless of the frequency implemented. This may have occurred due to the difficulty in activating the injured corticospinal descending pathway with a single stimulation session, which in turn could not increase presynaptic inhibition.

Corroborating our results regarding the increased cortical excitability after a single high-frequency rTMS session (as confirmed by increased motor evoked potential amplitude), studies with healthy subjects also observed that it is capable of promoting increased activation of the motor cortex when applying a single session of high-frequency subliminal rTMS (Arai et al., 2007; Peinemann et al., 2004). Although most studies with low frequency rTMS

indicate that it induces a reduction in cortical excitability in healthy (Bashir et al., 2014) and neurological subjects (Blesneag et al., 2015), there are no studies yet evaluating their effects on the cortical and spinal cord excitability of individuals with spinal cord injuries. Therefore, the absence of results is attributed to the number of intervention sessions, which probably was not enough to promote cortical changes after low-frequency rTMS.

In healthy subjects, the effects of rTMS are not restricted to the stimulated region; they can also modulate other regions in which the target cortical area has functional connections (Takahashi *et al.*, 2011). Therefore, modulation of cortical excitability through rTMS may alter the descending cortical-spinal projections and significantly affect spinal excitability (Peinemann et al., 2004; Valero-Cabré et al., 2001). In fact, evidence shows that a high-frequency rTMS pulse train results in medullary alteration assessed through the size of the H-reflex in healthy individuals (Berardelli et al., 1998; Perez et al., 2005a).

Based on these previous studies (Berardelli et al., 1998; Perez et al., 2005a), it was expected that the best frequency to induce the increase in cortical excitability and to modulate the spinal excitability in these individuals would in fact be the high frequency rTMS, because it would be possible to increase the inhibition of the descending pathways to the spinal cord by promoting an increase in the cortical excitability, thereby resulting in reduced spinal cord excitability in individuals with incomplete and chronic spinal cord injuries. However, increased cortical excitability after high-frequency rTMS was not associated with a significant reduction in spinal excitability. It is assumed that the 10 Hz frequency administered with an intensity below the resting motor threshold in only one rTMS session (although increasing cortical excitability) is not sufficient to alter the inhibition of descending pathways to the spinal cord and promote a reduction in spinal cord excitability in individuals with incomplete and chronic spinal cord injuries due to a loss in corticospinal pathway integrity in these individuals.

While rTMS did not promote a reduction in spinal excitability, high-frequency rTMS can be considered as a recommended technique for rehabilitation of individuals with incomplete spinal cord injuries, since other studies using protocols with different parameters and with a greater number of sessions have already confirmed the therapeutic effects of this intervention (Tazoe and Perez, 2015). In this context, Belci et al. (2004) verified that 10 Hz subliminal rTMS applied for 5 days on the left primary motor cortex in four individuals with incomplete and chronic spinal cord injuries promoted an improvement in the sensory-motor function assessed by ASIA (Belci et al., 2004). Fifteen (15) sessions were performed in another study with subliminal 20 Hz rTMS applied on the leg motor area in 17 individuals with incomplete and subacute spinal cord injuries, and an improvement in sensory-motor function was observed through ASIA (Benito et al., 2012).

In the present study, no significant alteration of the maximum H-reflex amplitude was observed for the rTMS high and low frequency groups in comparison to the control group. No significant differences were also observed in relation to the initial condition. These results corroborate the study by Kumru and peers (2010), where no alteration in the H-reflex was observed even after five sessions of 20-Hz subliminal rTMS in the motor area of the legs (Kumru et al., 2010).

On the other hand, Berardelli and peers (1998) applied a single above-the-threshold high-frequency (5 Hz) rTMS (120% of RMT) session on the left motor cortex of healthy individuals and found a reduction of H-reflex (Berardelli et al., 1998). Similarly, another study after a single high-frequency (5 Hz) rTMS session varying the stimulation intensity applied on the leg motor area of healthy subjects also observed a reduction in H-reflex after stimulation (Perez et al., 2005a). These two studies suggest that high-frequency rTMS can modulate transmission in specific spinal circuits through increased presynaptic inhibition of Ia

afferent fibers, generating changes in the corticospinal pathway in healthy individuals (Berardelli et al., 1998; Perez et al., 2005a).

It is believed that increased presynaptic inhibition of Ia afferent fibers able to generate changes in the corticospinal pathway after high-frequency rTMS can be attributed to the corticospinal pathway integrity of healthy individuals, and to differences in the parameters of the stimulation protocols used in the studies. In addition, in the present study as well as in a study by Kumru et al. (2010), the stimulation frequency applied to access the corticospinal pathways damaged by spinal cord injury was below the resting motor threshold value, and this may have hindered the activation of the descending inhibitory pathway.

Furthermore, no significant differences were found in the PaD after any of the implemented rTMS protocols. The PaD mechanism is not yet fully elucidated; one theory is that it is a presynaptic mechanism which occurs at the synapses of Ia afferent fibers with motoneuron- α due to a transient reduction in the release of neurotransmitters from previously activated fibers (Meunier et al., 2007; Perez et al., 2005b; Pierrot-Deseilligny and Mazevet, 2000); and some authors suggest that only specialized training, one that generates challenges, would be able to increase the presynaptic inhibition of the Ia afferent fibers (Meunier et al., 2007; Perez et al., 2005b). Thus, absence of this response in individuals with incomplete spinal cord injuries after isolated application of rTMS can be attributed to the nature of this measure.

Perez and peers (2005) found a significant reduction in the depression of soleus H-reflex in a study that evaluated the presynaptic control of Ia afferent fibers after acquiring a new motor skill in healthy individuals, suggesting that PaD can be induced by a specialized motor task (Perez et al., 2005b). Another study assessing PaD after a single session of qualified and unskilled cycling training found that although both groups presented

improvements, the performance of the skilled training group was more satisfactory (Meunier et al., 2007). These studies verified that this measure can be associated with modifications in dependent inhibitory circuits on use-dependent plasticity (Meunier et al., 2007; Perez et al., 2005b). In summary, the results of the studies indicate that H-reflex PaD of the soleus muscle is related to spinal cord plasticity at the moment when the individual acquires new motor skills. Thus, the protocol proposed by the present study may not have played the role of plasticity inducer, considering that this would require an association of rTMS with some motor training.

Spinal cord pathways partly mediate the neural mechanisms that contribute to spasticity (Tazoe and Perez, 2015), while corticospinal activity is able to modulate the motoneuron activity that are projected to extra (α) and intrafusal (γ) skeletal muscle fibers (Mukherjee and Chakravarty, 2010). However, although previous studies have observed an association of increased cortical excitability with a reduction in spasticity after applying high-frequency rTMS at the cortical level in individuals with incomplete spinal cord injuries in the chronic phase (Benito et al., 2012; Kumru et al., 2010), increased cortical excitability after high-frequency rTMS in the present study was not sufficiently capable of influencing spasticity or consequent clinical benefits in this population.

According to Elbasiouny (2010), inferior motor neuron lesion associated with lower spinal cord injuries result in a reduced tendency for developing spasticity in these individuals (Elbasiouny et al., 2010). In our study, only individuals with thoraco-lumbar injury and low spasticity degree were included; this may have made it difficult to verify the minimum significant clinical difference and significant statistical changes because the clinical improvement in these patients is minimal, as the impairment is already mild. Moreover, studies with individuals with incomplete spinal cord injuries in the chronic phase who had

significant improvement in the spasticity degree after application of rTMS (Benito et al., 2012; Kumru et al., 2010) underwent more than one intervention session.

Another hypothesis is that because biochemical changes in spinal cord injuries related to the expression of the GABA neurotransmitter (Gao et al., 2015) and of the BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) (Causing et al., 1997; Lewin and Barde, 1996) are related to the onset of spasticity and to cerebral plasticity, respectively, it is possible to assume that a single rTMS session is not able to influence their levels. This is because previous studies have shown that rTMS can produce cumulative plastic changes and reduced spasticity.

Previous studies have already demonstrated the potential of rTMS to produce cumulative plastic changes (Bäumer et al., 2003; Buhmann et al., 2004). Thus, it is believed that a single rTMS session does not influence GABA neurotransmitter and the BDNF expression, especially after the biochemical changes resulting from spinal cord injury. Thus, in individuals with incomplete spinal cord injuries in the chronic phase, rTMS effects appear to be related to both the application parameters of rTMS and also to the number of sessions individuals undergo.

The main limitation of this study was the small sample number. In addition, the interventions were only one session, which makes it difficult to understand the cumulative effects that rTMS can cause in the cortical and spinal cord excitability of individuals with incomplete and chronic spinal cord injuries.

Further studies should also be conducted to clarify which mechanisms underlie the cumulative effects of several consecutive sessions, and whether these effects are long lasting and have repercussions for clinical improvement. It can be assumed that a protocol with more than one session would be able to alter both spinal excitability and spasticity in individuals with incomplete spinal cord injury.

6. CONCLUSION

In summary, the 10 Hz rTMS applied on the motor cortex was able to promote increased cortical excitability in subjects with incomplete spinal cord injury in the chronic phase. However, only one session of either high- or low-frequency rTMS was unable to alter the medullary excitability and tonus of these individuals. These results point out a new perspective regarding the evaluation and intervention of neurophysiological deficits due to incomplete spinal cord lesion by modulating the descending corticospinal pathway. However, it is still necessary to understand the number of sessions which are ideal for the intervention, so that it is possible to contribute to the normalization of muscle tone in individuals with incomplete spinal cord injury.

Funding

The researchers were supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil. Katia Monte-Silva is supported by CNPq, Brazil.

Conflict of interest

The authors declare that there are no types of conflict of interest.

REFERÊNCIAS

ADAMS, M. M.; HICKS, A. L. Spasticity after spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2005. v. 43, n. 10, p. 577–586. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101757>>.

ALEXEEVA, N.; BROTON, J. G.; CALANCIE, B. Latency of changes in spinal motoneuron excitability evoked by transcranial magnetic brain stimulation in spinal cord injured individuals. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control**, 1998. v. 109, n. 4, p. 297–303.

_____; CALANCIE, B. Efficacy of QuadroPulse rTMS for improving motor function after spinal cord injury: Three case studies. **The journal of spinal cord medicine**, 2016. v. 39, n. 1, p. 50–7. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772314Y.0000000279%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437531%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4725792>>.

BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. **The Lancet**, 1985. v. 325, n. 8437, p. 1106–1107.

BARROS GALVÃO, S. C. *et al.* Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: A randomized controlled trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2014. v. 95, n. 2, p. 222–229.

BELCI, M. *et al.* Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, p. 417–419.

BENITO, J. *et al.* Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. **Top Spinal Cord Inj Rehabil**, 2012. v. 18, n. 2, p. 106–112. Disponível em: <www.thomasland.com>.

BENITO PENALVA, J. *et al.* H reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems. **Spinal cord: the official journal of the International Medical Society of Paraplegia**, 2010. v. 48, n. 5, p. 400–406.

BOHANNON, R. W.; SMITH, M. B. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. **Phys Ther**, 1987. v. 67, p. 206–207.

BOULENGUEZ, P.; VINAY, L. Strategies to restore motor functions after spinal cord injury. **Current Opinion in Neurobiology**, 2009. v. 19, n. 6, p. 587–600.

BROOKE, J. D. *et al.* Sensori-sensory afferent conditioning with leg movement: Gain control in spinal reflex and ascending paths. **Progress in Neurobiology**, 1997. v. 51, n. 4, p. 393–421.

BURCHIEL, K. J.; HSU, F. P. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. **Spine (Phila Pa 1976)**, 2001a. v. 26, n. 24, p. S146–S160. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805622>>.

_____; _____. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. **Spine**, 2001b. v. 26, n. 24, p. S146–S160.

CALANCIE, B. *et al.* Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo- and hyperexcitability after spinal cord injury in man. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials**, 1993. v. 89, n. 3, p. 177–186.

CAMPOS, M. F. De *et al.* Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 2008. v. 35, n. 2, p. 88–93. Disponível em: </scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt>.

CAPADAY, C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. **Journal of Neuroscience Methods**, 1997. v. 74, n. 2, p. 201–218.

CENTONZE, D. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. **Neurology**, 2007. v. 68, n. 13, p. 1045–1050.

CHA, H. G.; JI, S.-G.; KIM, M.-K. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability and sensory nerve conduction velocity in subacute-stage incomplete spinal cord injury patients. **Journal of physical therapy science**, 2016. v. 28, n. 7, p. 2002–4. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/28/7/28_jpts-2016-079/_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27512251%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4968493>.

CHEN, R. *et al.* The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 2008. v. 119, n. 3, p. 504–532.

CIRILLO, J.; CALABRO, F. J.; PEREZ, M. A. Impaired Organization of Paired-Pulse TMS-Induced I-Waves After Human Spinal Cord Injury. **Cerebral Cortex**, 2016. v. 26, n. 5, p. 2167–2177.

CLAIR-AUGER, J. M.; LAGERQUIST, O.; COLLINS, D. F. Depression and recovery of reflex amplitude during electrical stimulation after spinal cord injury. **Clinical Neurophysiology**, 2013. v. 124, n. 4, p. 723–731. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.022>>.

COGIAMANIAN, F. *et al.* Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. **Pain**, 2011. v. 152, n. 2, p. 370–375.

COHEN-ADAD, J. *et al.* Demyelination and degeneration in the injured human spinal cord detected with diffusion and magnetization transfer MRI. **NeuroImage**, 2011. v. 55, n. 3, p. 1024–1033. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.089>>.

CONFORTO, A. B. *et al.* Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2003. v. 61, n. 1, p. 146–152.

CRONE, C.; NIELSEN, J. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. **Experimental Brain Research**, 1989. v. 78, n. 1, p. 28–32.

DAVEY, N. J. *et al.* Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. **The Journal of physiology**, 1994. v. 477, n. Pt 2, p. 223–35. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7932215%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1155624>>.

DAVEY, N. J. *et al.* Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 1998. v. 65, n. 1, p. 80–87.

DAVID, S; AGUAYO, A. J. Axonal Elongation into Peripheral Nervous System `` Bridges after Central Nervous System Injury in Adult Rats Author (s): Samuel David and Albert J . Aguayo Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.js.1981.v.214.n.4523.p.931-933>.

DEFERIN, R. *et al.* The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 2007. v. 88, n. 12, p. 1574–1580. Disponível em: <papers://4cf6d102-01c0-4a77-b1a4-9a4307f5bcc9/Paper/p18>.

DIETZ, V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. **Experimental Neurology**, 2012. v. 235, n. 1, p. 110–115. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.007>>.

DIRETRIZES, P. Projeto Diretrizes Espasticidade : Avaliação Clínica Projeto Diretrizes. 2006. p. 1–8.

DITUNNO, J. F. *et al.* Spinal shock revisited: a four-phase model. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, n. 7, p. 383–395. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101603>>.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Management of Spasticity After Spinal Cord Injury: Current Techniques and Future Directions. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2010. v. 24, n. 1, p. 23–33. Disponível em: <<http://nnr.sagepub.com/content/24/1/23%5Cnhttp://nnr.sagepub.com/content/24/1/23.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723923>>.

ELLAWAY, P. H. *et al.* Review of physiological motor outcome measures in spinal cord injury using transcranial magnetic stimulation and spinal reflexes. **Journal Of Rehabilitation Research And Development**, 2007. v. 44, n. 1, p. 69–76. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551860>>.

ESCLARÍN DE RUZ, A. *et al.* Estudio de prevalencia de la espasticidad en el paciente con lesión medular. **Rehabilitación**, 2002. v. 36, n. 1, p. 6–12. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048712002732295>>.

FILIPOVIĆ, S. R.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurophysiology**, 2010. v. 121, n. 7, p. 1129–1137.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature clinical practice. Neurology**, 2007. v. 3, n. 7, p. 383–393. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0530>>.

FREUND, P. *et al.* Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury. **Brain**, 2011. v. 134, n. 6, p. 1610–1622.

GERASIMENKO, Y. *et al.* Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, 2015. v. 58, n. 4, p. 225–231. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.003>>.

GOMES-OSMAN, J.; FIELD-FOTE, E. C. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multiday 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice. **J.Neurol.Phys.Ther.**, 2015. v. 39, n. 1, p. 23–30.

GREY, M. J. *et al.* Post-activation depression of Soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. **Experimental Brain Research**, 2008. v. 185, n. 2, p. 189–197.

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 2012. v. 123, n. 5, p. 858–882. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>>.

GUO, D.; HU, J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. **Neuroscience**, 2014. v. 283, p. 95–106.

HAAS, B. M. *et al.* The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. **Spinal cord**, 1996. v. 34, n. 9, p. 560–4. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883191>>.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature**, 2000. v. 406, n. 6792, p. 147–150.

HERMENS, H. J. *et al.* Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, 2000. v. 10, n. 5, p. 361–374.

HIERSEMENZEL, L. P.; CURT, A.; DIETZ, V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. **Neurology**, 2000. v. 54, p. 1574–1582.

HULTBORN, H. *et al.* On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. **Experimental brain research**, 1996. v. 108, n. 3, p. 450–462.

ILLIS, L. S. Is there a central pattern generator in man? **Paraplegia**, 1995. v. 33, n. 5, p. 239–240.

JANKOWSKA, E. Spinal interneuronal systems: Identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. **Journal of Physiology**, 2001. v. 533, n. 1, p. 31–40.

JETTÉ, F. *et al.* Effect of Single-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Hand Versus Leg Motor Area on Pain After Spinal Cord Injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2013. v. 27, n. 7, p. 636–643. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968313484810>>.

JURKIEWICZ, M. T. *et al.* Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. **Neurorehabilitation and neural repair**, 2007. v. 21, n. 6, p. 527–38. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507643>>.

KAKULAS, B. A. Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2004. v. 42, n. 10, p. 549–563. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101670>>.

KANG, B. S.; SHIN, H. I.; BANG, M. S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 2009. v. 90, n. 10, p. 1766–1771.

Disponível em: <19801069>.

KATZ, R. T. *et al.* Objective quantification of spastic hypertonia: Correlation with clinical findings. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1992. v. 73, n. 4, p. 339–347.

KIČIĆ, D. **Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation**. [S.l.]: [s.n.], 2009.

KIRSHBLUM, S. C. *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). **J Spinal Cord Med**, 2011. v. 34, n. 6, p. 535–546.

KITA, M.; GOODKIN, D. E. Drugs used to treat spasticity. **Drugs**, 2000. v. 59, n. 3, p. 487–495.

KLEM, G. *et al.* The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 1958. v. 10, n. 2, p. 371–375. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>>.

KNIKOU, M. Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions. **Clinical Neurophysiology**, 2010. v. 121, n. 10, p. 1655–1668. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.039>>.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, 2003. v. 2, n. 3, p. 145–156.

KOLE, M. H. P. *et al.* Changes in 5-HT(1A) and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. **Brain Research**, 1999. v. 826, n. 2, p. 309–312.

KUMRU, H. *et al.* Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2010. v. 24, n. 5, p. 435–441. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3366152&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

_____. *et al.* Influence of spinal cord lesion level and severity on H-reflex excitability and recovery curve. **Muscle and Nerve**, 2015. v. 52, n. 4, p. 616–622.

KUPPUSWAMY, A. *et al.* Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, 2011. v. 122, n. 12, p. 2452–61. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600843>>.

LABRUYÈRE, R.; ZIMMERLI, M.; HEDEL, H. J. VAN. Slowed down: Response time deficits in well-recovered subjects with incomplete spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2013. v. 94, n. 10, p. 2020–2026.

LABRUYÈRE, R.; HEDEL, H. J. VAN. Instrument validity and reliability of a choice response time test for subjects with incomplete spinal cord injury: Relationship with function. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2011. v. 92, n. 9, p. 1443–1449. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.04.006>>.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive

transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, 2014. v. 125, n. 11, p. 2150–2206. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138824571400296X>>.

LIEW, S.-L. *et al.* Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. **Frontiers in human neuroscience**, 2014. v. 8, n. June, p. 1–15. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4072967&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LITTLE, J. W. *et al.* Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 1999. v. 80, n. 5, p. 587–599.

MASINI, M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, 2001. v. 12, n. 2, p. 97–100. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Estimativa+da+incid+ncia+a+e+preval+ncia+de+les+o+medular+no+Brasil#0>>.

MAYER, N. H. Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. 1997. p. 1–10.

MAZZOCCHIO, R. *et al.* Plastic changes in the human H-reflex pathway at rest following skillful cycling training. **Clinical Neurophysiology**, 2006. v. 117, n. 8, p. 1682–1691.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal cord injury. **The Lancet**, 2002. v. 359, n. 13, p. 680–7.

MCKAY, W. B. *et al.* Clinical neurophysiological assessment of residual motor control in post-spinal cord injury paralysis. **Neurorehabilitation and neural repair**, 2004. v. 18, n. 3, p. 144–53. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15375274>>.

MEUNIER, S. *et al.* Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. **The Journal of Physiology**, 2007. v. 579, n. 2, p. 375–388. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2006.122911>>.

MORI, F. *et al.* **The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. Progress in Brain Research.**

MUKHERJEE, A.; CHAKRAVARTY, A. Spasticity mechanisms - for the clinician. **Frontiers in Neurology**, 2010. v. MAR, n. December, p. 1–10.

MÜLLER, V. T. *et al.* O que é estimulação magnética transcraniana ? 2013. v. 49, n. 1, p. 20–31.

NAKAZAWA, K.; KAWASHIMA, N.; AKAI, M. Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2006. v. 87, n. 1, p. 71–75.

NARDONE, R. *et al.* Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. **Brain Research**, 2013. v. 1504, p. 58–73.

_____; HÖLLER, Y.; LEIS, S.; *et al.* Invasive and non-invasive brain stimulation for

treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. **The journal of spinal cord medicine**, 2014. v. 37, n. 1, p. 19–31. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4066547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

_____; _____. THOMSCHEWSKI, A.; *et al.* Serotonergic transmission after spinal cord injury. **Journal of Neural Transmission**, 2014. v. 122, n. 2, p. 279–295.

NARDONE, R. *et al.* rTMS modulates reciprocal inhibition in patients with traumatic spinal cord injury. **Spinal cord**, 2014. v. 52, n. 11, p. 831–5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112970>>.

_____. *et al.* Assessment of corticospinal excitability after traumatic spinal cord injury using MEP recruitment curves: a preliminary TMS study. **Spinal Cord**, 2015. v. 53, n. 7, p. 534–538. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sc.2015.12>>.

NARDONE, R. *et al.* Effects of theta burst stimulation on referred phantom sensations in patients with spinal cord injury. **NeuroReport**, 2016. v. 27, n. 4, p. 209–212.

NARDONE, R. *et al.* rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2016. n. November 2015, p. 1–6. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sc.2016.87>>.

NEW, P. W. *et al.* Estimating the incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury in Australia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 1, p. 76–83. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.08.013>>.

NIELSEN, I. F.; SINKJAER, T.; JAKOBSEN, J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. 1996. p. 227–232.

NIELSEN, J. *et al.* H-reflexes are less depressed following muscle stretch in spastic spinal cord injured patients than in healthy subjects. **Experimental Brain Research**, 1993. v. 97, n. 1, p. 173–176.

NIELSEN, J.; PETERSEN, N. Evidence favouring different descending pathways to soleus motoneurons activated by magnetic brain stimulation in man. **The Journal of physiology**, 1995. v. 486 (Pt 3, n. 3, p. 779–88. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1156565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, 2008. v. 1, n. 3, p. 206–223.

OUDEGA, M.; PEREZ, M. A. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. **J Physiol J Physiol**, 2012. v. 59016, n. 59016, p. 3647–3663.

PALMIERI, R. M.; INGERSOLL, C. D.; HOFFMAN, M. A. The Hoffmann reflex: Methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. **Journal of Athletic Training**, 2004. v. 39, n. 3, p. 268–277.

PANIZZA, M. *et al.* H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex of the upper limbs in patients with spasticity secondary to stroke. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1995. v. 74, n. 5, p. 357–363.

PASSARD, A. *et al.* Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. **Brain**, 2007. v. 130, n. 10, p. 2661–2670.

PEREZ, M. A.; LUNGHOLT, B. K. S.; NIELSEN, J. Presynaptic control of group Ia afferents in relation to acquisition of a visuo-motor skill in healthy humans. **The Journal of physiology**, 2005. v. 568, n. Pt 1, p. 343–54. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1474778&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

PHADKE, C. P. *et al.* Comparison of Soleus H-Reflex Modulation After Incomplete Spinal Cord Injury in 2 Walking Environments: Treadmill With Body Weight Support and Overground. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2007. v. 88, n. 12, p. 1606–1613.

PHADKE, C. P. *et al.* Soleus H-reflex modulation after motor incomplete spinal cord injury: effects of body position and walking speed. **The journal of spinal cord medicine**, 2010. v. 33, n. 4, p. 371–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061896%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2964025>>.

PIERROT-DESEILLIGNY, E.; MAZEVET, D. The monosynaptic reflex: A tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. **Neurophysiologie Clinique**, 2000. v. 30, n. 2, p. 67–80.

PM, R. *et al.* Non- invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 1994. v. 91, p. 72–92.

QUARTARONE, A. *et al.* Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. **Experimental Brain Research**, 2005. v. 161, n. 1, p. 114–124.

RAMER, L. M.; RAMER, M. S.; BRADBURY, E. J. Restoring function after spinal cord injury: Towards clinical translation of experimental strategies. **The Lancet Neurology**, 2014. v. 13, n. 12, p. 1241–1256. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70144-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70144-9)>.

RIDDING, M. C.; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **The Journal of Physiology**, 2010. v. 588, n. 13, p. 2291–304. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2915507&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, 2009. v. 120, n. 12, p. 323–330.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol**, 1994. v. 91, n. 0013–4694 (Print) LA–eng PT–Journal Article PT–Review SB–IM, p. 79–92. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7519144>>.

ROUX, N. LE *et al.* Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. **European Journal of Neuroscience**, 2006. v. 24, n. 12, p. 3507–3518.

SAUNDERS, L. L. *et al.* Lifetime prevalence of chronic health conditions among persons with spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 4, p. 673–679. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.019>>.

SCHIEPPATI, M. The Hoffmann reflex: A means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. **Progress in Neurobiology**, 1987. v. 28, n. 4, p. 345–376.

SCHINDLER-IVENS, S.; SHIELDS, R. K. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. **Experimental brain research**, 2000. v. 133, n. 2, p. 233–41. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10968224>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4034370>>.

SERRANOVA, T. *et al.* Abnormal corticospinal tract modulation of the soleus H reflex in patients with pure spastic paraparesis. **Neuroscience Letters**, 2008. v. 437, n. 1, p. 15–19.

SKÖLD, C.; LEVI, R.; SEIGER, Å. Spasticity after traumatic spinal cord injury: Nature, severity, and location. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 1999. v. 80, n. 12, p. 1548–1557.

SMITH, H. C. *et al.* Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. **Spinal cord**, 2000. v. 38, n. 5, p. 292–300. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822402>>.

STEPHAN, K. *et al.* Spinal cord injury — incidence , prognosis , and outcome : an analysis of the TraumaRegister DGU. **The Spine Journal**, 2015. v. 15, p. 1994–2001.

TAKAHASHI, K. *et al.* Fatiguing intermittent lower limb exercise influences corticospinal and corticocortical excitability in the nonexercised upper limb. **Brain Stimulation**, 2011. v. 4, n. 2, p. 90–96.

TAZOE, T.; PEREZ, M. A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2015. v. 96, n. 4, p. S145–S155. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.418>>.

TOHDA, C.; KUBOYAMA, T. Current and future therapeutic strategies for functional repair of spinal cord injury. **Pharmacology and Therapeutics**, 2011. v. 132, n. 1, p. 57–71. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.05.006>>.

TRIMBLE, M. H.; KUKULKA, C. G.; BEHRMAN, A. L. The effect of treadmill gait training on low-frequency depression of the soleus H-reflex: Comparison of a spinal cord injured man to normal subjects. **Neuroscience Letters**, 1998. v. 246, n. 3, p. 186–188.

VALERO-CABRÉ, A.; PASCUAL-LEONE, A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, 2005. v. 24, n. 1, p. 29–35.

VALERO-CABRÉ, A. *et al.* Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. **Neuroreport**, 2001. v. 12, n. 17, p. 3845–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726806>>.

VALLE, A. C. *et al.* Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. **Developmental Medicine and Child Neurology**, 2007. v. 49, n. 7, p. 534–538.

WRATHALL, J. R.; LI, W.; HUDSON, L. D. Myelin gene expression after experimental contusive spinal cord injury. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, 1998. v. 18, n. 21, p. 8780–8793.

WRIGLEY, P. J. *et al.* Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. **Cerebral Cortex**, 2009. v. 19, n. 1, p. 224–232.

YABLON, S. A; STOKIC, D. S. Neurophysiologic Evaluation of Spastic Hypertonia. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, 2004. v. 83, n. 10, p. 10–18.

YANG, J. F. *et al.* H-reflex modulation during walking in spastic paretic subjects. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, 1991. v. 18, n. 4, p. 443–452.

YANG, Y.; XIAO, J.; SONG, W. Post-activation depression of the lower extremities in stroke patients with spasticity and spastic equinovarus deformity. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, 2015. v. 73, n. 6, p. 493–498.

YILMAZ, B. *et al.* The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, 2014. v. 37, n. 4, p. 397–400. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2045772313Y.00000000172>>.

ZEHR, E. P. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. **European Journal of Applied Physiology**, 2002. v. 86, n. 6, p. 455–468.

ZIEMANN, U. *et al.* Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. **Ann Neurol**, 1996. v. 40, n. 3, p. 367–378. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797526>>.

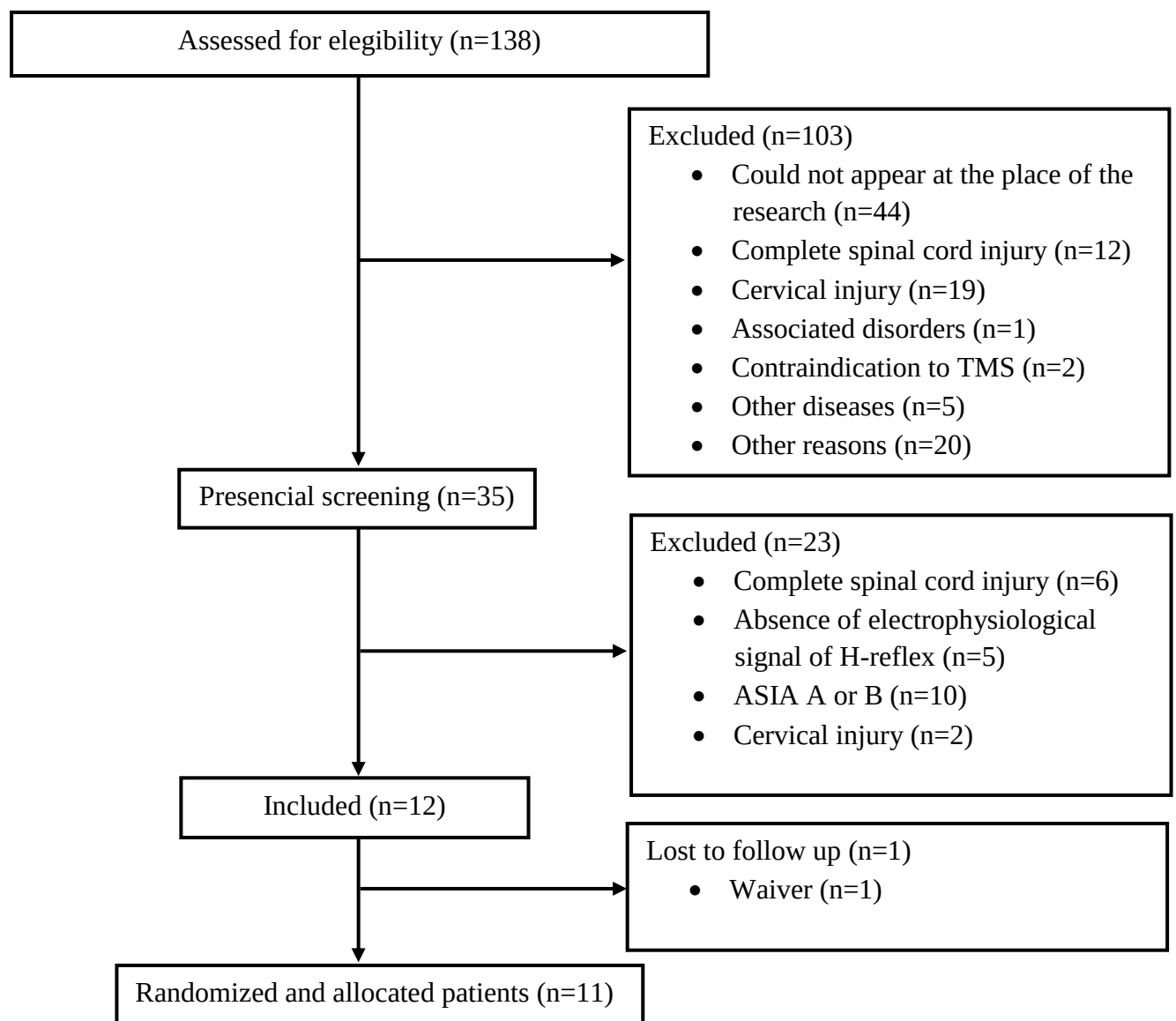


Figure 1. Flow diagram of trial. TMS: transcranial magnetic stimulation. ASIA: American Spinal Injury Association.

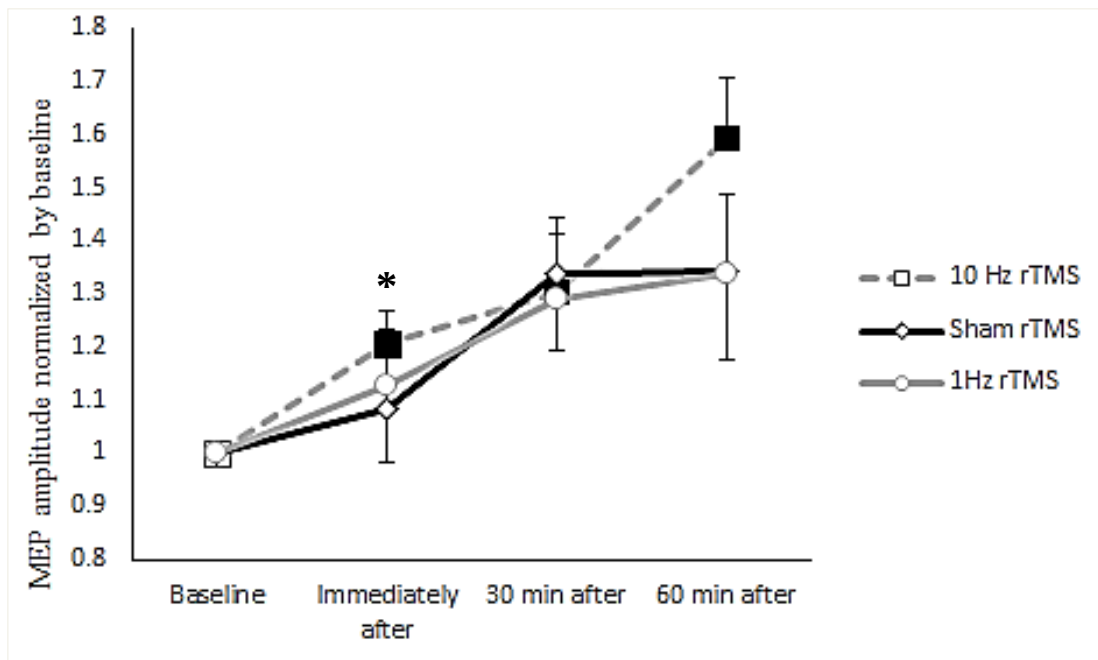


Figure 2. Cortical excitability before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) sessions. The data are presented on average and the vertical bars represent the standard error at each time. The symbols marked in black show a significant difference in relation to the baseline, whereas the asterisk represents a significant difference of the 10 Hz rTMS group in relation to the sham group. Hz – Hertz; min – minutes; MEP – motor evoked potential.

Table 1. Clinical characteristics of patients at baseline

N	Age (years)	Gender	Injury level	ASIA	Time of injury (years)	Weight (pounds)	Height (cm)	Medication	Use of bracing
1	26	M	T10	D	3	58	176	Muscle relaxant/antispasmodic	Yes
2	33	M	T4-T5	C	6	77	178	Benzodiazepine/Others	Yes
3	40	M	T10-T12	C	3	85	176	Muscle relaxant/antispasmodic	Yes
4	24	M	T8	C	7	59	170	Muscle relaxant/antispasmodic	Yes
5	24	F	T2-T3	C	3	52	159	Muscle relaxant/antispasmodic	Yes
6	33	F	T-11	C	9	48	169	Muscle relaxant/antispasmodic/ antihistamine	No
7	48	M	T7-T8	D	3	103	178	Benzodiazepine/ antihypertensive	Yes
8	52	M	T8-T11	D	4	56	148	Muscle relaxant/antispasmodic/ Others	Yes
9	54	F	T12-L1	D	6	62	155	Muscle relaxant/antispasmodic/ Others	Yes
10	18	M	T9	C	5	55	174	Muscle relaxant/antispasmodic	Yes
11	33	M	T1	C	3	50	163	Do not use	No
N	11	-	-		11	11	11	11	11
Average	35	-	-		4,73	64,09	167,82	-	-
DP	12,12	-	-		2,05	17,14	10,22	-	-

Table 2. Baseline-standardized values for excitability spinal

	10 Hz rTMS	1Hz rTMS	Sham rTMS
Hr max/ M max (mV)			
T0	0.95 ± 0.17	0.98 ± 0.15	1.05 ± 0.19
T30	1.01 ± 0.19	1.01 ± 0.16	1.05 ± 0.18
T60	0.96 ± 0.17	0.99 ± 0.17	1.08 ± 0.15
PaD (mV)			
ISI 150 ms			
T0	0.85 ± 0.37	0.82 ± 0.25	1.16 ± 0.31
T30	0.71 ± 0.41	1.09 ± 0.22	1.04 ± 0.34
T60	0.85 ± 0.39	1.01 ± 0.22	1.03 ± 0.28
ISI 200 ms			
T0	1.05 ± 0.40	1.08 ± 0.28	0.88 ± 0.36
T30	0.95 ± 0.38	1.04 ± 0.13	0.96 ± 0.24
T60	0.95 ± 0.26	1.13 ± 0.37	0.96 ± 0.20
ISI 250 ms			
T0	0.95 ± 0.19	1.17 ± 0.33	0.90 ± 0.28
T30	0.94 ± 0.19	0.98 ± 0.15	0.94 ± 0.22
T60	1.04 ± 0.37	1.06 ± 0.20	0.86 ± 0.28
ISI 300 ms			
T0	0.96 ± 0.19	0.99 ± 0.15	0.95 ± 0.27
T30	0.88 ± 0.28	1.01 ± 0.29	1.07 ± 0.35
T60	0.92 ± 0.26	1.09 ± 0.26	1.02 ± 0.14

ISI: interstimulus interval; Hr max/ M max: maximal amplitude of the Hoffman reflex normalized by the maximal amplitude of the wave M; PaD: post-activation depression; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; T0: immediately after stimulation; T30: evaluation 30 minutes after stimulation; T60: evaluation 60 minutes after stimulation.

Table 3. Minimum clinically important difference (MCID) range of the 11 volunteers for the modified Ashworth scale for each muscle grouping of the right and left lower limbs.

		10 Hz rTMS			1 Hz rTMS			Sham rTMS			
RLL		T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60	* Chi-square
Hip Flexors	YES	18.18%	36.36%	18.18%	9.09%	9.09%	18.18%	0%	0%	9.09%	(p=0.32)
	NO	81.82%	63.64%	81.82%	90.01%	90.01%	81.82%	100%	100%	90.01%	
Hip Extensors	YES	9.09%	18.18%	9.09%	0 %	0%	0%	0%	9.09%	21.27%	(p=0.59)
	NÃO	90.01%	81.82%	90.01 %	100%	100%	100%	100%	90.01%	72.73%	
Knee Flexors	YES	0%	18.18%	0%	18.18%	9.09%	9.09%	18.18%	21.27%	21.27%	(p=0.12)
	NO	100%	81.82%	100%	81.82%	90.01%	90.01%	81.82%	72.73%	72.73%	
Knee Extensors	YES	9.09%	21.27%	9.09%	18.18%	9.09%	36.36%	18.18%	18.18%	21.27%	(p=0.75)
	NO	90.01%	72.73%	90.01 %	81.82%	90.01%	63.64%	81.82%	81.82%	72.73%	
Plantar flexors	YES	9.09%	9.09%	21.27%	18.18%	21.27%	21.27%	9.09%	9.09%	9.09%	(p=0.39)
	NO	90.01%	90.01%	72.73%	81.82%	72.73%	72.73%	90.01%	90.01%	90.01%	
Dorsiflexors	YES	0%	0%	0%	0%	0%	0%	9.09%	9.09%	9.09%	(p=0.36)
	NO	100%	100%	100%	100%	100%	100%	90.01%	90.01%	90.01%	
LLL											
Hip Flexors	YES	21.27%	21.27%	18.18%	9.09%	18.18%	21.27%	9.09%	9.09%	9.09%	(p=0.39)
	NO	72.73%	72.73%	81.82%	90.01%	81.82%	72.73%	90.01%	90.01%	90.01%	
Hip	YES	36.36%	36.36%	36.36%	18.18%	18.18%	18.18%	18.18%	9.09%	9.09%	(p=0.32)

Extensors	NO	63.64%	63.64%	63.64%	81.82%	81.82%	81.82%	81.82%	90.01%	90.01%	
Knee Flexors	YES	21.27%	36.36%	36.36%	18.18%	9.09%	9.09%	9.09%	9.09%	0%	(p=0.48)
	NO	72.73%	63.64%	63.64%	81.82%	90.01%	90.01%	90.01%	90.01%	100%	
Knee Extensors	YES	21.27%	18.18%	21.27%	9.09%	21.27%	36.36%	21.27%	45.45%	21.27%	(p=0.48)
	NO	72.73%	81.82%	72.73%	90.01%	72.73%	63.64%	72.73%	55.55%	72.73%	
Plantar flexors	YES	9.09%	21.27%	36.36%	9.09%	9.09%	18.18%	18.18%	21.27%	21.27%	(p=0.75)
	NO	90.01%	72.73%	63.64%	90.01%	90.01%	81.82%	81.82%	72.73%	72.73%	
Dorsiflexors	YES	0%	0%	0%	9.09%	9.09%	9.09%	0%	0%	0%	(p=0.36)
	NO	100%	100%	100%	90.01%	90.01%	90.01%	100%	100%	100%	
Adductors	YES	0%	9.09%	9.09%	0%	0%	0%	0%	0%	9.09%	(p=0.99)
(R and L)	NO	100%	90.01%	90.01%	100%	100%	100%	100%	100%	90.01%	

rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; T0: immediately after stimulation; T30: evaluation 30 minutes after stimulation; T60: evaluation 60 minutes after stimulation. RLL: right lower limb. LLL: left lower limb. R: right. L: left. * Data regarding analysis immediately after rTMS.

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa “ESTIMULAÇÃO CRANIANA NÃO INVASIVA ASSOCIADO AO TREINO DE SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSORIOMOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES”, que está sob a responsabilidade do pesquisador PLÍNIO LUNA DE ALBUQUERQUE, endereço profissional: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária. Recife/PE- Brasil CEP: 50670-901. Telefone profissional: (81) 2126-7579. Telefone celular: (81) 97665347 (inclusive ligações a cobrar) e e-mail pessoal: plinioluna@gmail.com. O projeto está sob a orientação da professora Kátia Karina do Monte-Silva, telefone: (81) 2126-8939 / Fax: (81) 2126-8939 / e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr.(a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa com o objetivo de analisar os efeitos da combinação de duas técnicas da Fisioterapia (caminhada na esteira e estimulação não invasiva do sistema nervoso central). Se concordar em participar, uma entrevista inicial será feita para coletar os seus dados pessoais e o senhor (a) será avaliado (a) em três etapas (Estudo I, II e III).

Na primeira fase do estudo, estudo I, o (a) pesquisador (a) avaliará sua atividade cerebral por meio da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a avaliação dos reflexos da medula, estas avaliações podem ser explicadas para o senhor (a) sempre que solicitado. As avaliações serão realizadas antes e após uma caminhada na esteira durante 20 minutos.

Nas fases posteriores (estudo II e III), o (a) fisioterapeuta pesquisador (a) fará perguntas, utilizará questionários e realizará testes e avaliações para saber se o senhor (a) poderá ou não participar da pesquisa. Será preciso realizar uma avaliação sobre a força muscular dos músculos do braço, da perna e do tronco e a inspeção quanto à presença de deformidades ósseas. O (a) senhor também (a) será avaliado (a) quanto à sua atividade cerebral e responderá perguntas pessoais. Estas informações são necessárias e importantes porque servirão de base para a sua avaliação e tratamento. Além disso, o (a) fisioterapeuta pedirá que o (a) senhor (a) faça alguns testes para avaliar como está a sua independência para realizar tarefas do dia-a-dia.

Os indivíduos que, como o senhor (a), sofreram de uma lesão na medula, serão submetidos a 15 sessões de tratamento sendo três no estudo II e 12 no estudo III. No estudo II, serão realizadas três sessões (uma veze por semana, com intervalo mínimo de sete dias entre elas). O senhor (a) será avaliado (a) antes da sessão, imediatamente após e nos próximos 30 e 60 minutos. Durante as três sessões os indivíduos com lesão medular serão divididos em três grupos. A diferença entre os grupos está na técnica de estimulação não invasiva aplicada, existindo dois grupos de estimulação não invasiva real e um grupo de estimulação não invasiva fictícia (*sham*). É importante esclarecer que, para garantir a neutralidade durante a execução do projeto, não será permitido que o senhor (a) e o (a) fisioterapeuta tenham o conhecimento sobre qual grupo o senhor (a) pertence. Todos os indivíduos serão incluídos no estudo III.

No estudo III serão realizadas 12 sessões (três vezes por semana, com intervalo mínimo de 48 horas entre elas). O senhor (a) será avaliado (a) antes do início do tratamento, ao final do tratamento e um mês após a última avaliação. Durante as 15 sessões os indivíduos com lesão medular serão divididos em dois grupos. Todos os pacientes receberão tratamento fisioterapêutico na esteira com o suporte de peso corporal (equipamento que o ajudará a permanecer de pé). A diferença entre os grupos está na técnica de estimulação não-invasiva aplicada, existindo dois grupos estimulação não-invasiva real e um grupo de estimulação não-invasiva fictícia (*sham*). É importante esclarecer que, para garantir a neutralidade durante a execução do projeto, não será permitido que o senhor (a) e o (a) fisioterapeuta tenham o conhecimento sobre qual grupo o senhor (a) pertence.

O estudo que está sendo feito oferece poucos riscos à sua saúde. O senhor poderá sentir algum cansaço durante a avaliação ou tratamento. Caso deseje, o senhor poderá interromper a sessão a qualquer momento. Este estudo lhes fornecerá avaliação e tratamento gratuitos durante o período da sua participação. As informações geradas no estudo serão úteis para o seu acompanhamento médico e fisioterapêutico, como por exemplo, sua atividade cortical, atividade muscular, função motora e independência nas atividades diárias. O (a) senhor (a) também poderá esclarecer suas dúvidas sobre a sua doença e receber orientações importantes para o seu desempenho diário. Além disso, com a sua participação na pesquisa, o senhor (a) também estará contribuindo para o estudo da lesão medular e fornecendo informações que podem ser aplicadas a outras pessoas que tem essa doença.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas. Não haverá identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo. Desta forma, asseguramos o sigilo sobre seus dados, que ficarão armazenados empastados de arquivo sob a responsabilidade do Laboratório de Neurociência Aplicada (pelo período de 5 anos).

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____,
CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo “ESTIMULAÇÃO CRANIANA NÃO INVASIVA ASSOCIADO AO TREINO DE SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSORIOMOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES”, como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de

minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar.

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C - Ficha de triagem

DATA: ____ / ____ / ____ Horário: _____

Avaliador: _____

Incluído: ☐Excluído: ☐

Identificação: _____

1. DADOS

Nome: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Naturalidade: _____ Idade: ____ Sexo:

Est.Civil: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Acompanhantes: _____

Médico: _____

Fisioterapeuta: _____

2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

S/ N	Exclusão
	Suspeita de gravidez
	Lesão traumato-ortopédica / reumática que limite ADM do MMII
	Implante metálico face e/ou craniano
	Marcapasso cardíaco ou outros
	Crises convulsivas/Epilepsia
	Uso de substâncias psicoativas
	Lesões prévias ou doença neurológica associada
	Doença sistêmica grave

Outro critério de exclusão ():

3. PERGUNTAS IMPORTANTES

Você já fez alguma sessão de estimulação não invasiva do SNC?

Contato emergência/parentesco:

Possui plano de saúde? Sim () Não ()

Em caso de emergência, qual o hospital de sua preferência?

4. RELATIVO AO ESTADO DE SAÚDE E DOENÇA

Nível da lesão:

Tempo da lesão:

H.D.A.:

Peso:_____Altura:_____PA:_____

Possui: HAS () diabetes () labirintite () Outras comorbidades Sim () Não (), se sim, quais?

Uso de medicação: Sim () Não (), se sim, quais? Em quais horários?

Uso de órteses: Sim () Não (), se sim, quais? Frequência?

Mobilidade/Transferência:

5. PREFERÊNCIA MANUAL

Destro () Sinistro ()

Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Onde a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão a menos que fosse forçado a usá-la, coloque ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente coloque + em ambas as colunas. Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou objeto, para qual preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

Por favor, tente responder a todas as questões, e somente deixe em branco se não tiver qualquer experiência com o objeto ou tarefa.

TAREFA	ESQUERDA	DIREITA
Escrever		
Desenhar		
Arremessar		
Uso de tesouras		
Escovar os dentes		
Uso de faca (sem garfo)		
Uso de colher		
Uso de vassoura (mão superior)		
Ascender um fósforo (mão do fósforo)		
Abrir uma caixa (mão da tampa)		
TOTAL		

6. AVALIAÇÃO MOTORA E SENSITIVA

Inspeção:

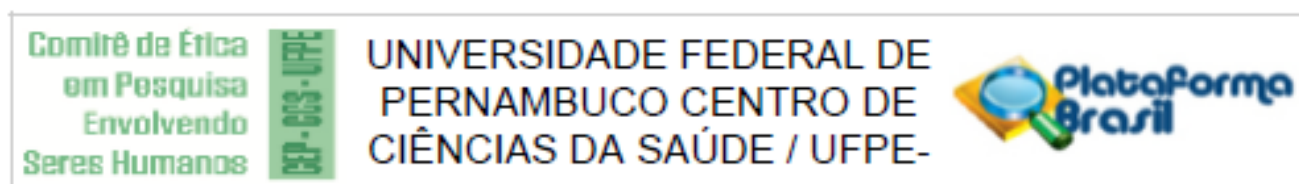
Goniometria:

Quadril:_____

Joelho:_____

Tornozelo:_____

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL ASSOCIADA AO TREINO LOCOMOTOR COM SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES LESADOS MEDULARES

Pesquisador: PLÍNIO LUNA DE ALBUQUERQUE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41231715.6.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.053.059

Data da Relatoria: 30/04/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa de aluno da PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COPORTAMENTO/UFPE, Orientado pela Profª. Dra. Kátia Karina do Monte Silva. O presente projeto de pesquisa propõe-se através de um ensaio clínico investigar a inovação terapêutica da associação do treino de marcha com suporte de peso com técnicas de estimulação não invasiva do SNC na tentativa de promover uma recuperação mais efetiva e rápida dos pacientes. Em adição, será realizado um estudo prévio em indivíduos saudáveis, de modo a identificar, qual técnica de estimulação altera em maior magnitude a excitabilidade cortical e medular para depois investigar sua eficácia em otimizar o processo de reabilitação de pessoas com lesão medular.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar a técnica de estimulação não invasiva do SNC que quando associada ao treino de marcha com suporte de peso corporal é mais eficiente em modificar a excitabilidade cortical, medular e percepção de dor de indivíduos saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Bem delineados no projeto e no TCLE.

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.053.050

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerando que a recuperação sensório-motora dos pacientes com lesão medular é atribuída a promoção de neuroplasticidade e que ambos, o treino de marcha com suporte de peso corporal e as estimulações não invasivas do SNC, induzem plasticidade, é possível que a associação das técnicas possam beneficiar os pacientes por amplificar seus efeitos terapêuticos. O benefício desta associação já foi demonstrado em outras populações de pacientes neurológicos (EDWARDS et al., 2009; YANG et al., 2013). No entanto, são escassos os ensaios clínicos controlados e randomizados reportados na literatura que apresentem esta evidência em pacientes com lesão medular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados em qualidade e quantidade.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.053.059

Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 07 de Maio de 2015

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

ANEXO B – Registro no clinical trials

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: January 5, 2017

ClinicalTrials.gov ID: NCT03014999

Study Identification

Unique Protocol ID: CNSexcit_SCI

Brief Title: Corticospinal Excitability After rTMS in Spinal Cord Injury Patients

Official Title:

Secondary IDs:

ANEXO C – Escala da American Spinal Cord Injury Association (ASIA)

Escala de comprometimento sensório-motor da ASIA

Nível A = Completa. Nenhuma função sensitiva ou motora nos segmentos sacrais S4-S5.

Nível B = Sensitiva incompleta. Existe função sensorial preservada, mas não motora, abaixo do nível neurológico e inclui os segmentos sacrais S4-S5 (toque fino e dor localizada S4-S5 ou contração do esfíncter anal interno). Nenhuma função motora preservada mais do que três níveis abaixo do nível motor de cada lado do corpo.

Nível C = Motor incompleta. Função motora preservada abaixo do nível neurológico e mais da metade da função dos músculos chave abaixo do nível neurológico da lesão possui grau de força inferior a três (0-2).

Nível D = Motor incompleta. Função motora preservada abaixo do nível neurológico, e pelo menos a metade (metade ou mais) dos músculos chave abaixo do nível neurológico da lesão possuem grau de força ≥ 3 .

Nível E = Normal. A função motora e sensitiva testada pela ASIA está normal em todos os segmentos, mas o paciente apresentou déficits anteriores ao momento da avaliação. Caso o paciente não tenha sofrido lesão medular previamente ao exame não deve ser categorizado em nenhum nível da ASIA.



Patient Name _____ Date/Time of Exam _____
 Examiner Name _____ Signature _____

RIGHT		SENSORY		SENSORY		LEFT	
MOTOR KEY MUSCLES		KEY SENSORY POINTS		KEY SENSORY POINTS		MOTOR KEY MUSCLES	
		Light Touch (LTR) Pin Prick (PPR)		Light Touch (LTL) Pin Prick (PPL)			
		C2				C2	
		C3				C3	
		C4				C4	
UER (Upper Extremity Right)		C5				C5	UEL (Upper Extremity Left)
Elbow flexors		C6				C6	Wrist extensors
Wrist extensors		C7				C7	Elbow extensors
Elbow extensors		C8				C8	Finger flexors
Finger flexors		T1				T1	Finger abductors (little finger)
Finger abductors (little finger)		T2				T2	
Comments (Non-key Muscle? Reason for NT? Pain?)		T3				T3	
		T4				T4	
		T5				T5	
		T6				T6	
		T7				T7	
		T8				T8	
		T9				T9	
		T10				T10	
		T11				T11	
		T12				T12	
		L1				L1	
LER (Lower Extremity Right)		L2				L2	LEL (Lower Extremity Left)
Hip flexors		L3				L3	Knee extensors
Knee extensors		L4				L4	Ankle dorsiflexors
Ankle dorsiflexors		L5				L5	Long toe extensors
Long toe extensors		S1				S1	Ankle plantar flexors
Ankle plantar flexors		S2				S2	
(VAC) Voluntary anal contraction (Yes/No)		S3				S3	
		S4-5				S4-5	(DAP) Deep anal pressure (Yes/No)
RIGHT TOTALS (MAXIMUM)							LEFT TOTALS (MAXIMUM)
		(50)	(56)	(56)	(56)	(50)	
MOTOR SUBSCORES		SENSORY SUBSCORES		SENSORY SUBSCORES		MOTOR SUBSCORES	
UER + UEL = UEMS TOTAL		LTR + LTL = LT TOTAL		PPR + PPL = PP TOTAL		LER + LEL = LEMS TOTAL	
MAX (25) (25) (50)		MAX (56) (56) (112)		MAX (56) (56) (112)		MAX (25) (25) (50)	
NEUROLOGICAL LEVELS		3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)		4. COMPLETE OR INCOMPLETE?		5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)	
1. SENSORY							
2. MOTOR							
Steps 1-5 for classification as of revision				ZONE OF PARTIAL PRESERVATION		SENSORY	
				Most caudal level with any innervation		MOTOR	

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association.

REV 03/13

ANEXO D – Escala de Ashworth modificada

*(BOHANNON & SMITH, 1987)

Grau 0 = Tônus muscular normal

Grau 1= Discreto aumento do tônus muscular, manifestado por contração e relaxamento ou por uma resistência mínima no final do movimento quando a articulação afetada é fletida ou estendida.

Grau 1+ = Discreto aumento do tônus muscular, manifestado por contração associada a uma resistência mínima durante o restante (menos da metade) da amplitude de movimento (ADM)

Grau 2 = Aumento marcante do tônus muscular durante a maior parte da ADM, mas a movimentação passiva é facilmente realizada.

Grau 3 = Aumento considerável do tônus muscular e a movimentação passiva é realizada com dificuldade

Grau 4 = Articulação afetada rígida em flexão ou extensão

* Adaptada por Bohannon *et al.*, 1987

ANEXO E – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado

doi: 10.4181/RNC.2015.23.03.1042.xnp

Análise da atividade motora em hemiplégicos submetidos à terapia espelho: relatos de casos

Analysis of motor activity in hemiplegic submitted to therapy mirror: case reports

Eloise de Oliveira Lima¹, Thyciane Mendonça de Andrade², Géssika Araújo de Melo³, Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino⁴, Moema Teixeira Maia Lemos⁵, Carlos André Gomes Silva⁶

relato de caso

RESUMO

Objetivo. Este estudo teve como objetivo investigar a melhoria da motricidade do membro superior comprometido de dois indivíduos acometidos por AVC. **Método.** Participaram do estudo dois sujeitos que foram submetidos a 10 sessões de tratamento com a terapia espelho, o protocolo de atividades realizadas consistiu de cinco tarefas voltadas para a funcionalidade. Para análise dos dados, realizou-se a estatística descritiva através da verificação das pontuações e porcentuais, e observada a diferença entre os valores obtidos na avaliação inicial e na reavaliação. **Resultados.** Ambos os participantes apresentaram um considerável aumento na pontuação da escala, o que refletiu em um ganho de 13,8% para o sujeito 1 e de 25,8% para o sujeito 2. Neste estudo, a Terapia Espelho proporcionou os seguintes efeitos: melhoria na velocidade usada para realização da tarefa proposta no item VIII, aumento da motricidade fina na realização das atividades de punho e mão, na motricidade grossa na realização dos movimentos de ombro e melhoria considerável na sensibilidade e dor. **Conclusões.** A terapia se mostrou uma alternativa ao tratamento fisioterapêutico convencional pelos resultados apresentados neste estudo, podendo ser utilizada como terapia complementar por ser acessível, de baixo custo e pela sua boa aceitação.

Unitermos. Atividade Motora, Hemiplegia, Acidente Vascular Cerebral, Neurônios-espelho, Fisioterapia

Citação. Lima EO, Andrade TM, Melo GA, Clementino ACCR, Lemos MTM, Silva CAG. Análise da atividade motora em hemiplégicos submetidos à terapia espelho: relatos de casos.

ABSTRACT

Objective. This study aimed to investigate the improvement of motor function of the affected upper limb two individuals affected by stroke. **Method.** The study included two participants who underwent 10 treatment sessions with mirror therapy, the protocol activities consisted of five tasks facing functionality. For data analysis, we performed descriptive statistics by checking the scores and percentages, and the differences observed between the values obtained in the initial evaluation and reassessment. **Results.** Both participants showed a considerable increase in scale score, which resulted in a gain of 13.8 % for subject 1 and 25.8 % for subject 2. In this study, Mirror Therapy provided the following effects. Improves the speed used to perform the task proposed in item VIII, increased fine motor skills in performing the activities of the wrist and hand, gross motor skills in the achievement of shoulder movements and significant improvement in sensitivity and pain. **Conclusion.** The therapy proved to be an alternative to conventional physical therapy for the results presented in this study, can be used as a complementary therapy to be affordable, low cost and its good acceptance.

Keywords. Motor Activity, Hemiplegia, Stroke, Mirror Neurons, Physical Therapy Specialty

Citation. Lima EO, Andrade TM, Melo GA, Clementino ACCR, Lemos MTM, Silva CAG. Analysis of motor activity in hemiplegic submitted to therapy mirror: case reports.

Trabalho realizado na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus I, João Pessoa-PB, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Mestranda do Programa de pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

2. Fisioterapeuta, Mestranda do Programa de pós-graduação em Fisioterapia, UFPB, Recife-PB, Brasil.

3. Fisioterapeuta, Residente no Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

4. Fisioterapeuta, Doutora, Professora do curso de Fisioterapia da UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

5. Fisioterapeuta, Mestre, Fisioterapeuta do Instituto de Previdência do Estado da Paraíba, Professora Assistente do curso de Fisioterapia da UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

6. Fisioterapeuta, Mestre, Professor Assistente do curso de Fisioterapia da UNEB, Salvador-BA, Brasil.

Endereço para correspondência

Carlos André Gomes Silva
Avenida Juracy Magalhães Júnior, 462/110
CEP 41340-060, Salvador-BA, Brasil
E-mail: carlosandregus@gmail.com

Original

Recebido em: 19/02/15

Aceito em: 26/06/15

Conflito de interesse: não

ANEXO F – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE, participou da Semana do Fisioterapeuta no dia 13 de outubro de 2015, ministrando a palestra intitulada ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS E NEUROPATOLÓGICAS EM IDOSOS, na Faculdade Maurício de Nassau - Unidade Caruaru.

Caruaru, 13 de outubro de 2015

Entroncamento da BR 232 com a BR 104, nº s/n – Caruaru-PE

 
Robson Arruda
Coord. de Fisioterapia
Mat.: 00000000
Robson Arruda Souza
Coordenação de Curso

ANEXO G – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA CENTRAL

DECLARAÇÃO

Declaramos para devidos fins que o aluno(a) **Thyclane Mendonça de Andrade**, vinculado(a) ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, participou do curso de "Elaboração e apresentação de tese e dissertação conforme as normas da ABNT", realizado no dia 23/11/2015, na Biblioteca Central da Universidade Federal de Pernambuco, com carga horária total de 03h.

Recife, 27 de novembro de 2015.

Sandra Maria Neri Santiago
Bibliotecária Instrutora
CRB4/1267



Elilson Rodrigues Góis
Diretor do SIB/UFPE
CRB4/1687



ANEXO H – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



Manual Therapy, Posturology
& Rehabilitation Journal
formerly REVISTA TERAPIA MANUAL

<http://dx.doi.org/10.17794/mtprjournal.2016.14.355>

RESEARCH ARTICLE

Impact of pool training on balance of elderly individuals.

Thydicane Mendonça de Andrade¹, Tathiana Maria Silva Rufino², Heleodório Honorato dos Santos²,
José Jamacy de Almeida Ferreira², Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino², Palloma Rodrigues de Andrade²

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the impact of therapeutic pool training on static and dynamic balance of sedentary elderly. **Method:** 10 elderly individuals took part in the study (63.10 ± 2.35 years), and they were submitted to 24 sessions of intervention, twice a week. The assessment tools were the Balance System, Timed Up and Go Test (TUGT) and the Berg Balance System (BBS). **Results:** The results showed that there was a significant decrease in the global postural stability, anterior/posterior and medial/lateral scores evaluated in the dynamic platform, as well as the static global postural stability score, reduction in time to perform the TUGT and increase in the Berg Balance System score. However, no significant differences were verified in the Postural Stability tests (anterior/posterior and medial/lateral with the static platform) and in the Fall Risk. **Conclusion:** The regular physical training in therapeutic pool can provide sedentary elderly individuals with a significant improvement in dynamic balance.

Key words: postural stability; accidents due to falls; hydrotherapy; balance system.

Corresponding author: Palloma Rodrigues de Andrade. Street Juiz João Aguiar Montenegro, 105 Apt 1º702, Brasília, CEP: 58032210, João Pessoa (PB), Brazil. Telephone: +55 (81) 3226-9523. E-mail: pallomandrade@gmail.com.

¹ Post Graduate Program in Physical Therapy by Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil.

Full list of author information is available at the end of the article.

Financial support: This work have financial support from National Council for Scientific and Technological Development of the Brazil (CNPq - Universal Edict 2013/2014).

Submission date 22 January 2016; **Acceptance date** 28 March 2016; **Publication online date** 15 April 2016



Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal, ISSN 2236-5435. Copyright © 2016. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial license which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.

ANEXO I – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE

Integrou a Comissão Organizadora do 4º Congresso Brasileiro de Fisioterapia|
Neurofuncional – 4º COBRAFIN, realizado de 7 a 9 de setembro na cidade de Recife,
Pernambuco.

Recife, 09 de setembro de 2016.


Dra. Solange Canavarro Ferreira
PRESIDENTE DA ABRAFIN


Dra. Kátia Monte-Silva
PRESIDENTE DO 4º COBRAFIN


REALIZAÇÃO
COBRAFIN
CONGRESSO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA
NEUROFUNCIONAL

ANEXO J – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 20 de Setembro de 2016

VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“Anodal trans-spinal direct current stimulation associated with treadmill exercise modifies the spinal cord excitability of healthy subjects”

foi aceite e apresentado sob a forma de **PÔSTER** durante o *VIII Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 29 a 31 de Agosto de 2016 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Brito, R. M.

Mendonça, T.

Albuquerque, P.L.

Campêlo, M.

Pinho, M. C.

Fontes, L.A.M.

Monte-Silva K.K.

Co-Diretor do Simpósio:

Felipe Fregni, MD, PhD, MPH

Director do Spaulding Neuromodulation Center,
Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

Instituto SCALA

Avenida das Nações Unidas, 14171 – 15º andar | São Paulo - SP
[11] 3568-2151 | contato@institutoscala.com.br | www.institutoscala.com.br

ANEXO K – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 20 de Setembro de 2016

VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“Effects of trans-spinal direct current stimulation associated with treadmill exercise on cortical excitability in healthy subjects”

foi aceito e apresentado sob a forma de **PÔSTER** durante o *VIII Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 29 a 31 de Agosto de 2016 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Fontes, L.A.M.

Albuquerque, P. L.

Campêlo, M.

Brito, R. M.

Mendonça, T.

Monte-Silva K.K.



Co-Diretor do Simpósio:
Felipe Fregni, MD, PhD, MPH
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto SCALA

Instituto SCALA
 Avenida das Nações Unidas, 14171 – 15º andar | São Paulo - SP
 (11) 3568-2151 | contato@institutoscala.com.br | www.institutoscala.com.br

ANEXO L – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



ANEXO M – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado



13 e 14 de outubro de 2016 - Auditório Prof. Jorge Lobo - UFPE

CERTIFICADO

O Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco certifica que o resumo intitulado

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANS-MEDULAR POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO NA EXCITABILIDADE ESPINAL

dos autores: Rodrigo de Mattos Brito, Plínio Luna de Albuquerque, Thyciane Mendonça de Andrade, Luís Augusto Mendes Fontes e Kátia Karina Monte-Silva, foi apresentado durante o **XXIV SIMPÓSIO DO CÉREBRO – O cérebro que se transforma**, evento realizado no Auditório Prof. Jorge Lobo em Recife/PE, no período de 13 a 14 de outubro de 2016.

Coordenação do XXIV Simpósio do Cérebro

Recife, 14 de outubro de 2016.

Coordenação do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento

Patrocinador



grupo **a**
EDUCAÇÃO

Realização



Posneuro
Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

ANEXO N – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado


**UNIVERSIDADE
FEDERAL
DE PERNAMBUCO**

Coordenação do Curso
de Fisioterapia

dFISIO

Departamento
de Fisioterapia

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE** participou da banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso do(a) acadêmico(a) **FERNANDA NATACHA RUFINO NOGUEIRA** intitulado "ATIVIDADE ELÉTRICA DO CORTÉX MOTOR E VISUAL EM PACIENTES COM MIGRÂNEA, OUTRAS CEFALÉIAS E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS: UM ESTUDO COMPARATIVO" no curso de Graduação em Fisioterapia em 16 de dezembro de 2016.

Recife, 16 de dezembro de 2016.


 Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
 Centro de Ciências da Saúde
 Prof.ª Márcia Alexandra C. Polvosa de Castro
 Vice-coordenadora do Curso de Fisioterapia
 SIAPE 2022895

Av. Jornalista Aníbal Fernandes, S/N - Cidade Universitária - Recife-PE CEP: 50740-560 Fone: (81) 2126-8492
 coordenacaofisio@ufpe@hotmail.com | Curso reconhecido pelo Decreto nº 72213 de 11/05/ 1973

ANEXO O – Atividades técnicas e contribuições científicas realizadas durante o período do mestrado

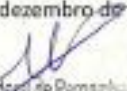

 Universidade
Federal
de Pernambuco

Coordenação do Curso
de Fisioterapia **dfISIO** | Departamento
de Fisioterapia

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **THYCIANE MENDONÇA DE ANDRADE** participou da banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso do(a) acadêmico(a) **THAMYRIS KATHLEEN COSTA BOSFORD** intitulado "EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA CEREBELAR SOBRE O APRENDIZADO MOTOR DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS" no curso de Graduação em Fisioterapia em 16 de dezembro de 2016.

Recife, 16 de dezembro de 2016.


 Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
 Centro de Ciências da Saúde
 Prof. Mônica Alessandra C. Pedrosa de Castro
 Vice-coordenadora do Curso de Fisioterapia
 BLAUE 2062965

Av. Jornalista Aníbal Fernandes, S/N Cidade Universitária Recife-PE CEP: 50740-560 Fone: (81) 2126-8492
 coordenacaofisiofpe@hotmail.com | Curso reconhecido pelo Decreto nº 72213 de 11/05/1973