

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

MARINA DE FREITAS BERENGUER

**ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA EXCITABILIDADE DO CÓRTEX
MOTOR EM PACIENTES PÓS-AVE: relação com o comprometimento motor e a
cronicidade da lesão**

Recife

2019

MARINA DE FREITAS BERENGUER

**ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA EXCITABILIDADE DO CÓRTEX
MOTOR EM PACIENTES PÓS-AVE: relação com o comprometimento motor e a
cronicidade da lesão**

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

Área de concentração: instrumentação e intervenção fisioterapêutica

Orientadora: Prof^{fa} Dr^a Kátia Karina do Monte Silva Machado

Co orientador: Prof. Dr. Sérgio Henrique de Souza Rocha

Recife

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- B488a Berenguer, Marina de Freitas.
Assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor em pacientes pós-AVE: relação com o comprometimento motor e a cronicidade da lesão / Marina de Freitas Berenguer. – 2019.
103 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.
- Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva Machado.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2019.
- Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Acidente vascular cerebral. 2. Excitabilidade cortical. 3. Córtex motor. 4. Assimetria inter-hemisférica. 5. Comprometimento sensório-motor. I. Machado, Kátia Karina do Monte Silva (Orientadora). II. Título.
- 615.82 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2019-149)

MARINA DE FREITAS BERENGUER

**ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA EXCITABILIDADE DO CÓRTEX
MOTOR EM PACIENTES PÓS-AVE: relação com o comprometimento motor e a
cronicidade da lesão**

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

Aprovada em: 26/03/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Rodrigues de Araújo (Examinador Interno)

Departamento de Fisioterapia/CCS/UFPE

Prof^a. Dr^a. Camila Torriani-Pasin (Examinador Externo)

Departamento de Educação Física/USP

Prof^a. Dr^a. Erika de Carvalho Rodrigues (Examinador Externo)

do Centro Universitário Augusto Motta/RJ

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e à Maria pela vida e pela esperança de cada dia. Gratidão pela minha família e por ser presenteada pelas pessoas que cruzam o meu caminho.

Aos meu pais, Ana e Amaro, eu agradeço imensamente por todo amor e por todos os sacrifícios de uma vida dedicada a dar o melhor para suas filhas. Me casar e sair de casa foi e está sendo um grande aprendizado e, mesmo longe fisicamente, sinto o amor e a benção de vocês onde eu estiver. Sempre lembro de vocês dois me esperando no portão de casa, das nossas conversas, risadas e conselhos. Eu amo vocês incondicionalmente!

Às minhas irmãs, eu agradeço pelo apoio e pela torcida. Sei que, apesar da correria do dia a dia, vocês sempre estão comigo e cuidando de mim. Amo vocês, mesmo vocês me aperreando. Também agradeço aos meus cunhados e toda minha família pelo carinho. Em especial, também quero agradecer à minha avó, Dona Dorinha. Uma mulher incrível que recentemente tem mostrado ainda mais sua fé e sua resiliência diante dos problemas de saúde. Minha vó querida, eu te amo! Amo seu carinho e cuidado, amo sua torcida por mim, amo o seu “Vai dar tudo certo, minha Maroca!”.

À minha família Souza e Rocha, eu agradeço por todo carinho que me acolheram e me integraram dentro desta família. Em especial aos meus cunhados (Marcello e Ricardo), cunhadas (Marcela e Karina) e claro, minhas sobrinhas (Marina, Laurinha e a futura Mirella) e meu sobrinho (Murillo). Tenho vocês no meu coração! Agradeço muito os meus sogros Juraci e Nivaldo que eu os considero como meus segundos pais. Meu amor por vocês é imenso! Obrigada pelo cuidado, pelo carinho, pelos vinhos e risadas.

Agradeço às minhas amigas que a fisioterapia me deu, minhas Fisiocats (Fernanda, Bruna, Laíza, Luanna, Beatriz, Ana Carolina, Caroline, Judite, Giselle, Ana Flávia, Camilla e Isabel). Cada uma em seu novo destino após a graduação, mas sempre, torcendo uma pelo sucesso da outra. Obrigada pela amizade, pela torcida e por todas as histórias que tenho e terei sempre com vocês! Amo vocês, minhas meninas!

De ciclos de amizade da vida, tenho algumas pessoas que estão comigo há um tempo. Meu Sexteto (Laíza Lucena, Marina Maia, Tainã Maiara, Juliana Oliveira e Bianca Huish), minhas amigas desde o ensino fundamental, a saudade está grande, mas sei que nada é capaz de diminuir nossa amizade. Às minhas amigas do São Luís, especialmente, Laíssa Gusmão, Ana Flávia e Juliana Batista, obrigada pela amizade e carinho de vocês! Agradeço à minha xará,

Marina Valadares, amiga do cursinho que me acompanha e torce por mim sempre! Por fim, agradeço a um casal que conquistou um espaço muito especial na minha vida e na minha casa: Amadinha Tiné e Sidney Oliveira. Que a nossa amizade continue sempre regada à boas risadas e boas músicas.

Esses anos do mestrado foram tempos de muito aprendizado. Agradeço imensamente às minhas instrutoras do curso do Bobath Adulto – Básico: Ana Akerman e Camila Torriani-Pasin. Obrigada por me encantarem por esse mundo do Bobath, obrigada por todos os ensinamentos, vivências, feedbacks e pelo carinho de vocês. Poder acompanhá-las e reencontrá-las nos cursos avançados do Bobath foi uma ótima oportunidade de aprender mais! Juntamente à Camila, tive o imenso prazer de conhecer a alemã mais brasileira que já vi: Doris Kutscher-Meurer. Quero deixar registrado o exemplo que vocês se tornaram para mim, verdadeiras referências de instrutoras, fisioterapeutas e pessoas! Agradeço especialmente à Camila Torriani-Pasin por ter aceito meu convite para compor a banca examinador da minha dissertação. Foi uma honra ter aprendido tanto com você sendo minha instrutora e hoje, como membro da banca neste encerramento de ciclo. Agradeço também às turmas que pude fazer parte, compartilhar experiências e conhecer muitas pessoas incríveis, em especial Saulo Albuquerque, Alexandro Mattos, Maria Antônia, Geórgia Lira e Claudia Silva. Obrigada, meus amigos!

Agradeço à NeuroReeducar e a todos que fazem parte dela: meu sócio Sérgio Rocha que sempre foi compreensivo nas minhas ausências na fase final do mestrado e, claro, agradeço a todos os nossos pacientes (especialmente Gena Bispo, Pamela Recco, Marcos e Flavia Lorega) pela torcida, pelo carinho e pelo constante aprendizado!

Gratidão. Esta palavra tão simples, mas que representa um sentimento imenso e é com este sentimento que eu digo “até breve” à minha família LANA. Iniciei minha vida científica em meados do 4 e 5 períodos da graduação e confesso que ainda sem entender muito em qual mundo estava prestes a entrar. Os anos foram se passando e eu pude me encantar pela ciência. Me encantei porque eu sempre vi a motivação, a busca pelo conhecimento, a solidariedade de um grupo, ou melhor, da família LANA.

Primeiramente quero agradecer à minha orientadora Kátia Monte-Silva (mais conhecida como KK) pelo conhecimento compartilhado, pela disponibilidade de ajudar a todos, pelo bom humor, mas também pelas críticas e conselhos. Esse tempo convivendo com você, principalmente, na reta final do mestrado, eu pude entender cada vez mais o que é fazer ciência e como é grande a nossa responsabilidade no meio científico. Mas mais que isso, pude aprender

que tudo tem seu tempo (e que no final dará tempo para tudo e, claro, dará certo!), que a ansiedade ela pode atrapalhar (e muito), aprendi também a construir melhor minhas ideias, eu aprendi nem que fosse normas de português! É KK, muito obrigada por tudo! Obrigada por criar o LANA e torná-lo um ambiente de amizades valiosas, de pessoas incríveis e com sede de conhecimento.

Como falar do LANA e não citar Adriana Baltar (Drica)? Drica, serei imensamente grata por todos esses anos de convivência e aprendizado que tive com você desde quando eu era sua aluna de co-orientação no TCC, até agora, como companheiras de pós-graduação. Agradeço de coração por você ter sido meu braço direito no nosso projeto! Sem você eu não teria chegado até aqui!! Obrigada pela amizade, pelo cuidado e pelos ensinamentos! Você é uma pessoa incrível, Drica e espero tê-la por perto mesmo que nossos caminhos sigam direções diferentes.

Os anos de mestrado não seriam os mesmos sem 3 pessoas especiais: Fernanda Nogueira (Nanda), Livia Shirahige (Shi) e Rodrigo Brito (Digão). Nanda, minha amiga desde a graduação e fiel companheira durante o mestrado e madrinha de casamento, quero te agradecer por compartilhar comigo as alegrias, as aflições e as conquistas desses anos. Apesar de nossos caminhos estarem sendo direcionados para áreas diferentes, saiba que eu torço demais pelo teu sucesso e sempre estarei ao teu lado para tudo. Amo você, amiga! Agradeço também a Shi, uma pessoa incrível que eu tive o prazer de fortalecer os laços de amizade! Minha parceira de estudos e de buscas por artigos para entender o EEG. Shi, obrigada por toda ajuda, pela troca de conhecimento, pelas conversas e brincadeiras diárias (aperreios também!), meu carinho por você é gigante! E claro que não poderia faltar ele: Digão! Digão é daqueles amigos multifuncionais: ajuda nas coletas, na escrita, nas figuras, nas tabelas, nos programas... Em paralelo ele consegue te fazer sorrir, rir de besteiras junto com você, descontraí nos momentos difíceis, além disso tudo, ele é um verdadeiro amigo para a vida. Digão, que nossa amizade dure para sempre!

Agradecer ao LANA significa agradecer a muitas pessoas! Por isso, também agradeço às pessoas que passaram pelo laboratório: Mannaly Braga (minha amiga pessoal, madrinha de casamento e confidente), Luís Mendes, Camilla Boudoux, Thyciane Mendonça, Plínio Luna, Talita Verona, Igor Rodrigues, Aristela Zanona, Lorena Melo, Marina Mello, Maíra Souza e Déborah Marques. Agradeço pela amizade, pelos momentos de alegria e pela troca de conhecimento!

Agradeço imensamente às alunas de iniciação científica: Andressa, Hamably, Amanda B., Brenda, Thaynã e Manu, pois, é com a ajuda de cada uma de vocês que nós conseguimos levar a diante os nossos projetos. Mas mais que isso, agradeço a amizade e o carinho de cada uma! Aproveito e deixo aqui um conselho de coração: aproveitem cada minuto dentro do laboratório, façam amizades, mas acima de tudo: aproveitem o aprendizado (profissional e humano) que está diariamente presente no nosso LANA! Façam deste laboratório a 2ª casa de vocês, como eu fiz.

Quanto às ic's que já passaram pelo laboratório, um quarteto deve ser lembrado: Amandinha Tiné, Maíra Lima, Rebeca Dias e Camilla Fonseca. A vocês também devo os meus agradecimentos, pois vocês sempre estiveram dispostas a ajudar, a aprender e a ensinar. Além disso, sei construímos uma verdadeira amizade que vai ser para vida!

Ainda sobre a família LANA, venho agradecer a Sérgio Rocha (Serginho). A este homem que entrou na minha vida quando iniciei minha jornada no LANA e que me provou que ele veio para ficar. Agradecer a Serginho significa agradecer ao meu co-orientador, ao meu sócio, ao meu marido, ao meu melhor amigo e ao amor da minha vida. É pela sua humanidade, acessibilidade, paciência (nem tanto), inteligência, sabedoria e amor pelo que você faz, que você ocupa tantos papéis na minha vida. Obrigada por todos os ensinamentos, pelas conversas, pelos conselhos e pelos puxões de orelha. Obrigada por me acalmar nos momentos que eu precisei e por sempre acreditar em mim. Obrigada pela compreensão nos dias que eu precisei viver na frente no computador. Obrigada por alegrar meus dias, por me fazer sorrir sempre e, ao mesmo tempo, por me aperrear tanto. Obrigada por ser meu parceiro de trabalho e de vida. Obrigada pela nossa vida de casados ser assim tão leve e cheia de amor. Obrigada pelo meu maior presente: a nossa família (eu, você e nossa dog Melissa Fernanda (Mel)). Eu te amo muito, meu amor!

Finalizando os agradecimentos ao laboratório: Gratidão, família LANA! Gratidão por tudo que aprendi e vivi. Gratidão pelas amizades que construí. Gratidão por (sempre) fazer parte do #padrãoLANA.

Agradeço à pré-banca composta pela Profª Patrícia Erika e Profº Alberto Galvão pela disponibilidade e empenho de avaliar nosso estudo, com sugestões importantes que nos ajudaram a finalizar este projeto. Obrigada pelo prazer de poder discutir nosso trabalho com professores que tenho grande carinho desde a graduação em fisioterapia.

Agradeço à banca examinadora: Ana Paula Lima, Erika Rodrigues e Camila Torriani-Pasin por participarem deste momento de finalização do mestrado, foi uma honra tê-las para avaliar, sugerir e corrigir o nosso trabalho.

Agradeço aos voluntários pós-AVE e saudáveis que participaram do nosso estudo, sem vocês nada disso seria possível. A cada um que participou ou que infelizmente não pôde participar, deixo meus sinceros agradecimentos pela confiança, pelo carinho, por compartilhar alegrias e angústias e por acreditar em nossa profissão.

Obrigada à FACEPE por me conceder uma bolsa de estudos durante todo o período do mestrado.

Obrigada a todos os funcionários do Departamento de fisioterapia da UFPE (especialmente Dona Carminha, Juliana, Seu Gino e Diego) e do programa de pós-Graduação em Fisioterapia (especialmente Niége Melo) pela convivência, pela ajuda e por todos os “Bom dia, Mari!” que sempre iniciavam meus dias de trabalho no departamento.

Agradeço, por fim, a todos os professores, instrutores e preceptores que fizeram parte da minha formação em Fisioterapia.

RESUMO

Comparar a assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor de pacientes pós acidente vascular encefálico (AVE) crônico e controles saudáveis e observar se a magnitude desta assimetria está relacionada com o comprometimento sensório-motor e a cronicidade da lesão. Para isto foi realizado um estudo transversal foi realizado com pacientes pós-AVE crônico e voluntários saudáveis (pareados por idade e sexo com os pacientes). A assimetria interemisférica foi calculada pela diferença do limiar motor de repouso (LMR) dos dois hemisférios cerebrais. O LMR foi avaliado utilizando a estimulação magnética transcraniana sobre a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal. Para investigar a relação da assimetria com o comprometimento sensório-motor e a cronicidade do AVE, os pacientes foram agrupados de acordo com o nível de comprometimento (moderado/leve; moderado/grave; grave) e entre diferentes estágios de cronicidade (de 3 a 12 meses; 13 a 24; 25 a 60; e acima de 60 meses pós AVE). Cinquenta e seis pacientes pós-AVE crônico e 26 controles foram incluídos. Foi encontrado uma maior assimetria inter-hemisférica em pacientes pós-AVE (média: $27,1 \pm 20,9$) quando comparados aos controles (média: $4,9 \pm 4,7$). A assimetria foi maior em pacientes com comprometimento moderado/grave (média: $35,4 \pm 20,4$) e grave (média: $32,9 \pm 22,7$). Não foi encontrada diferença entre a assimetria inter-hemisférica entre pacientes com diferentes estágios de cronicidade (de 3 a 12 meses, média: $32 \pm 18,1$; 13 a 24, média: $20,7 \pm 16,2$; 25 a 60 meses, média: $29,6 \pm 18,1$; acima de 60 meses, média: $25,9 \pm 17,5$). Desta forma, pode-se concluir que pacientes pós-AVE apresentaram uma maior assimetria da excitabilidade do córtex motor inter-hemisférica quando comparados aos controles saudáveis e a magnitude desta assimetria parece estar correlacionada com a nível de comprometimento sensório-motor, mas não com a cronicidade da doença.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Excitabilidade cortical. Córtex motor.

Assimetria inter-hemisférica. Comprometimento sensório-motor.

ABSTRACT

To compare the interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability of chronic stroke patients with healthy and to observe if the magnitude of this asymmetry is related to sensory-motor impairment and to stroke chronicity. This cross-sectional study was performed with chronic stroke and self-reported healthy, aged and sex-matched with stroke patients. The interhemispheric asymmetry index was calculated by the difference of the rest motor threshold (rMT) of the brain hemispheres. The rMT was assessed by transcranial magnetic stimulation over the cortical representation of the first dorsal interosseous muscle. To investigate the relationship of the asymmetry with sensory-motor impairment and injury chronicity, the stroke patients were grouped according to the level of sensory-motor impairment (mild/moderate; moderate/severe and severe) and into different chronicity stages (>3 to 12; 13 to 24; 25 to 60 and >60 months since stroke). Fifty-six chronic stroke and twenty-six healthy were included. Higher interhemispheric asymmetry was found in stroke patients (mean: 27.1 ± 20.9) when compared to healthy (mean: 4.9 ± 4.7). The asymmetry was higher in patients with moderate/severe (mean: 35.4 ± 20.4) and severe (mean: 32.9 ± 22.7) impairment. No difference was found between patients with mild/moderate impairment (mean: 15.5 ± 12.5) and healthy. There were no differences of the interhemispheric asymmetry between patients with different times since stroke (>3-12 months, mean: 32 ± 18.1 ; >13-24, mean: 20.7 ± 16.2 ; >25-60 months, mean: 29.6 ± 18.1 ; >60 months, mean: 25.9 ± 17.5). Stroke patients showed higher interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability when compared to healthy and the magnitude of this asymmetry seems to be correlated with the severity of sensory-motor impairment, but not with stroke chronicity.

Keywords: Stroke. Cortical excitability. Motor cortex. Interhemispheric asymmetry. Sensory-motor impairment.

LISTA DE FIGURAS

Revisão de literatura

Figura 1- Áreas motoras corticais.....	22
Figura 2 - Via descendente do trato corticoespinal.....	24
Figura 3 - Desequilíbrio inter-hemisférico após lesão unilateral pós-AVE.....	27
Figura 4 - Ilustração da aplicação da NIBS (<i>non-invasive brain stimulation</i>), segundo a teoria da competição inter-hemisférica, em pacientes pós-AVE.....	28
Figura 5 - Linha do tempo da recuperação biológica no pós-AVE.....	32
Figura 6 - Resposta eletrofisiológica do córtex motor primário diante das modalidades de TMS.....	34
Figura 7 - Esquema simplificado do mecanismo de ação da TMS.....	35

Modelo teórico

Figura 8 - Modelo teórico do estudo.....	39
--	----

Métodos

Figura 9 - Delineamento do estudo.....	52
--	----

Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity

Figure 1 - Study flow chart.....	92
Figure 2 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of healthy controls and chronic stroke patients.....	94

Figure 3 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of chronic stroke patients with moderate/mild, severe/moderate and severe sensory motor impairment94

Figure 4 - rMT intensity of chronic stroke patients with mild/moderate, moderate/severe and severe sensory motor impairment95

Figure 5 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of level chronicity stroke patients.....95

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de literatura

Quadro 1 - Definições da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).....	29
---	----

Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of the groups.....	93
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente vascular encefálico
HL	Hemisfério lesado
HNL	Hemisfério não-lesado
NIBS	<i>Non-invasive brain stimulation</i>
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
IMC	Índice de massa corporal
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
M1	córtex motor primário
TCE	Trato corticoespinal
TRuE	Trato rubroespinal
TReE	Trato retículoespinal
TVE	Trato vestibuloespinal
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
rTMS	estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês: <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>)
SNC	Sistema nervoso central
ppTMS	estimulação magnética transcraniana de pulso pareado (do inglês: <i>paired pulse transcranial magnetic stimulation</i>)
TMS	estimulação magnética transcraniana de pulso único (do inglês: <i>single transcranial magnetic stimulation</i>)
LMR	Limiar motor de repouso
PEM	Potencial evocado motor
μV	Microvolts
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

EFM	Escala de Fulg-Meyer
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
MEEM	Mine exame do estado mental
$LMR_{HL/HND}$	Limiar motor de repouso no hemisfério lesado ou hemisfério não dominante
$LMR_{HNL/HD}$	Limiar motor de repouso no hemisfério não lesado ou hemisfério dominante
ΔLMR	Delta do limiar motor de repouso
PID	Primeiro interósseo dorsal
KHz	Kilo hertz
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior
DP	Desvio padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE).....	21
2.1.1	<i>Epidemiologia</i>	<i>21</i>
2.1.2	<i>Neurofisiologia após o AVE</i>	<i>22</i>
2.1.3	<i>Assimetria inter-hemisférica em pacientes pós-AVE</i>	<i>25</i>
2.1.4	<i>Teorias de recuperação do sistema nervoso no pós-AVE</i>	<i>26</i>
2.2	RECUPERAÇÃO CLÍNICA PÓS AVE	29
2.2.1	<i>Recuperação pós-AVE x Comprometimento sensório-motor pós-AVE.....</i>	<i>30</i>
2.2.2	<i>Recuperação no pós-AVE x Cronicidade.....</i>	<i>32</i>
2.3	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA	33
2	HIPÓTESES DO ESTUDO	37
3.1	HIPÓTESE 1	37
3.2	HIPÓTESE 2	37
4	OBJETIVOS	38
4.1	OBJETIVO GERAL.....	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5	MODELO TEÓRICO	39
6	MÉTODOS.....	43
6.1	DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	43
6.2	ASPECTOS ÉTICOS	43
6.3	AMOSTRA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	43
6.4	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	43
6.5	MEDIDAS DO DESFECHO	46
6.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
7	RESULTADOS	48
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	71
	APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL - INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY OF THE MOTOR CORTEX EXCITABILITY IN STROKE: RELATIONSHIP WITH SENSORY-MOTOR IMPAIRMENT AND INJURY CHRONICITY	73
	APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL – INTENSITY-DEPENDENT EFFECTS OF CYCLING EXERCISE ON CORTICOSPINAL EXCITABILITY IN HEALTHY HUMANS: A PILOT STUDY.	96
	ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	97

ANEXO B - PRODUÇÃO TÉCNICA – PARTICIPAÇÃO: IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2017)	98
ANEXO C - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2017)	99
ANEXO D - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2017)	100
ANEXO E - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN (2018).....	101
ANEXO F - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN (2018).....	102
ANEXO G - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: I CONGRESSO PERNAMBUCANOS DE TEMAS NEUROLÓGICOS	103

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é atualmente a segunda maior causa de morte no mundo (Feigin *et al.*, 2014; Katan e Luft, 2018). Dos sobreviventes, a maioria exibe uma recuperação incompleta e apresenta alguma sequela sensório-motora (Kelly-Hayes *et al.*, 2003). Cerca de 74% dos pacientes após o AVE necessitam de alguma assistência para as atividades da vida diária (Kalra e Langhorne, 2007). Sabe-se que a recuperação no pós-AVE é depende da reorganização estrutural e funcional de redes cerebrais (Ward, 2011). Compreender como o sistema nervoso se reorganiza após a lesão poderia ajudar a promover uma maior recuperação destes pacientes.

Embora o AVE seja, em sua maioria, unilateral, a lesão cerebral provoca uma assimetria da atividade funcional entre os hemisférios, com uma redução relativa da excitabilidade neural no hemisfério lesado (HL) e um suposto aumento do não lesado (HNL) (Takeuchi *et al.*, 2005; Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009). Esta atividade inter-hemisférica anormal fundamenta o modelo hipotético subjacente às terapias de estimulação cerebral não-invasiva (do inglês, *non-invasive brain stimulation* - NIBS) (Hummel e Cohen, 2006; Schlaug *et al.*, 2008; Elsner *et al.*, 2013; Hao *et al.*, 2013; Harris-Love e Harrington, 2017). Estudos revelam que a restauração do equilíbrio inter-hemisférico através da NIBS pode aumentar a função motora de membros paréticos (Hummel e Cohen, 2006; Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009; Elsner *et al.*, 2013; Hao *et al.*, 2013).

Entretanto, a busca pelo reequilíbrio tem sido questionada, uma vez que pode não ser melhor opção para todos os pacientes (Ackerley *et al.*, 2010; Theilig *et al.*, 2011; Bradnam *et al.*, 2012). Segundo a teoria da competição inter-hemisférica, inibir a hiperatividade do HNL e excitar o HL seria a indicação terapêutica (Takeuchi *et al.*, 2005; Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009; Hsu *et al.*, 2012; Bradnam *et al.*, 2013). Postula-se que as conexões inter-hemisféricas desequilibradas resultem em uma excessiva inibição do HNL sobre o HL, dificultando a recuperação funcional do hemicorpo afetado, gerando então, um processo de reorganização não-adaptativa (Nowak, Hufnagel, *et al.*, 2009; Grefkes e Fink, 2011). Em contrapartida, a teoria da vicariação propõe que esta assimetria inter-hemisférica pode representar um fenômeno adaptativo (Jaillard *et al.*, 2005). Nesta teoria é assumida que áreas não-lesadas em ambos os hemisférios assumem a função de áreas danificadas auxiliando a recuperação. Portanto, o remapeamento de representações funcionais de áreas lesadas para áreas homólogas no hemisfério não-lesado, causaria um aumento da atividade no hemisfério não-lesado e o aumento

da assimetria inter-hemisférica, estas adaptações poderiam contribuir para a recuperação do paciente (Levy *et al.*, 2016; Harris-Love e Harrington, 2017). Diante destas teorias opostas de reorganização do sistema nervoso para a recuperação no pós-AVE, investigar a assimetria inter-hemisférica poderia fornecer *insights* sobre a protocolos individualizados para tratamento com a NIBS.

Estudos investigam possíveis fatores que interferem na reorganização cerebral pós-AVE. Tem-se proposto que o padrão de remodelação depende da extensão e da localização da lesão primária (Chen *et al.*, 2000) e pode se relacionar com o nível de comprometimento sensório-motor (Nowak, Hufnagel, *et al.*, 2009; Stewart *et al.*, 2017; Veldema *et al.*, 2018). Estudos apontam que o padrão de atividade inter-hemisférica relaciona-se com o comprometimento sensório-motor (Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009; Nowak, Hufnagel, *et al.*, 2009; Bradnam *et al.*, 2012; Stewart *et al.*, 2017; Veldema *et al.*, 2018). Recentemente, Veldema e colaboradores (2018) revelaram que em pacientes com comprometimento motor grave o desequilíbrio inter-hemisférico é maior devido à hipoatividade do HL associado à hiperatividade do HNL (Veldema *et al.*, 2018). Em contrapartida, pacientes com comprometimento leve apresentam apenas uma hipoatividade do HL, sugerindo um menor desequilíbrio inter-hemisférico (Veldema *et al.*, 2018). É importante mencionar que tais estudos que avaliaram a assimetria inter-hemisférica com base no comprometimento motor, se basearam em classificações arbitrárias, sem o uso de uma estratificação adequada.

Outro fator que pode influenciar na reorganização cerebral é a cronicidade da lesão (Xu *et al.*, 2014). Em um estudo de neuroimagem revelou a influência do tempo de lesão em pacientes com até 1 ano pós-AVE (Xu *et al.*, 2014). Pôde-se concluir que nos estágios iniciais a conectividade inter-hemisférica é diminuída e tende a aumentar conforme o tempo da lesão, sugerindo uma relação entre a atividade inter-hemisférica com a cronicidade da lesão. Entretanto, pouco se estuda como o tempo de lesão, em pacientes crônicos, pode influenciar a assimetria inter-hemisférica.

No presente estudo, foi comparada a assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor de pacientes com AVE crônico com controles saudáveis. Em adição, foi testada a relação da assimetria inter-hemisférica com o comprometimento sensório-motor e com a cronicidade do AVE. A hipótese do estudo é que a magnitude da assimetria poderia estar relacionada com a gravidade do comprometimento sensório-motor e com a cronicidade do AVE. No futuro, as análises de assimetria podem ser um marcador importante para orientar o tratamento da NIBS com base na reorganização da rede individual após o AVE.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma breve revisão sobre os principais temas abordados no estudo.

2.1 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

O AVE, segundo a Organização Mundial de Saúde, é descrito como uma doença cerebrovascular, crônica e não transmissível, ocorre devido à duas possíveis causas: (i) devido à interrupção do fluxo sanguíneo ao cérebro através de um bloqueio, denominado assim de AVE isquêmico; (ii) devido à ruptura do vaso cerebral, provocando hemorragia, denominando-se então de AVE hemorrágico. Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, o AVE isquêmico é responsável por cerca de 85% dos casos, enquanto que o AVE hemorrágico é responsável apenas por 15% dos casos, entretanto, pode causar a morte com mais frequência que o AVE isquêmico.

2.1.1 *Epidemiologia*

Considerado uma das principais causas de incapacidade e mortalidade em todo o mundo, a incidência global de AVE deverá aumentar no futuro (Feigin *et al.*, 2016). Apesar dos avanços na prevenção de doenças, o AVE vêm sendo descrito como a segunda principal causa de morte em todo o mundo (Katan e Luft, 2018). Além disso, estudo revela que o AVE não deve mais ser considerado uma doença dos idosos, uma vez que 2/3 de todos os AVEs ocorrem entre pessoas com menos de 70 anos de idade (Giang *et al.*, 2013).

Feigin e colaboradores (2016) analisaram sistematicamente a carga global (incluindo o Brasil) sobre os eventos de AVE e os seus fatores de risco, no período de 1990 a 2013. Este estudo revelou que mais de 90% dos casos de AVE são atribuídos a fatores de risco modificáveis, sendo estes: comportamentais (tabagismo, alimentação inadequada e baixa índice de atividade física), metabólicos (PAS elevada, IMC elevado, glicose plasmática de jejum elevada, colesterol total elevado e baixa taxa de filtração glomerular) e ambientais (poluição do ar e exposição ao chumbo). Outro dado alarmante é que, caso estes fatores de risco fossem controlados, cerca de 75% da carga mundial de AVE poderia ser evitada.

Segundo o Ministério da Saúde (Saúde, 2007), o AVE é responsável por 40% das aposentadorias precoces e uma das causas mais importantes de mortalidade no Brasil. Segundo o DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde), São Paulo ocupa a primeira posição no *ranking* de óbitos brasileiro, por doenças cerebrovasculares no ano de 2011

com uma taxa de mortalidade de 21.847/100.00 habitantes, em seguida Rio de Janeiro com 10.219/100.000 habitantes e o estado de Pernambuco aparece em quarto, com 5.155/100.000 habitantes.

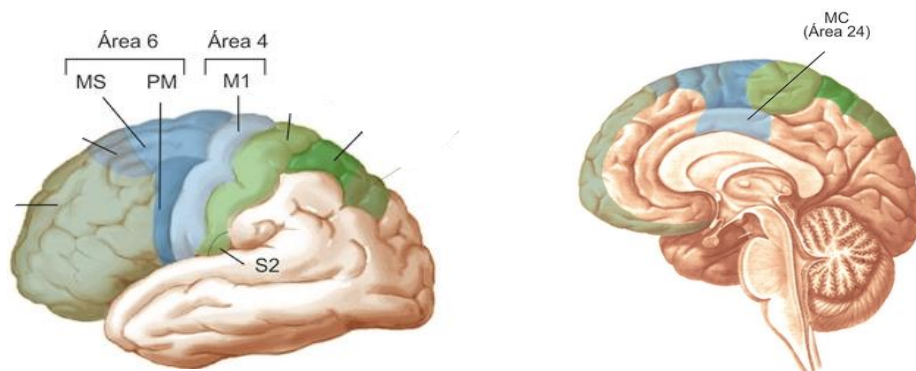
2.1.2 Neurofisiologia após o AVE

Para uma melhor compreensão do processo de reorganização neurofisiológica após o AVE, faz necessário melhor entendimento da fisiologia típica do sistema motor humano.

○ Anatomofisiologia típica do sistema motor

O córtex cerebral é subdividido em regiões. Certas regiões corticais cujas funções são mais simples, são denominadas áreas primárias. Estas incluem áreas envolvidas diretamente na produção do movimento humano ou que recebem diretamente entrada sensorial (Swenson, 2006). Os hemisférios cerebrais possuem quatro áreas que são denominadas motoras: (i) córtex motor primário ou M1 (área 4 de *Brodmann*), responsável pela execução do movimento; (ii) córtex pré-motor e área motora suplementar (área 6 de *Brodmann*), responsáveis pelo planejamento motor; e (iii) área motora cingulada (área 24 de *Brodmann*) (Figura 1) (Lent, 2004).

Figura 1 - Áreas motoras corticais.



Fonte: adaptado de (Lent, 2004).

Cada área cortical contém uma matriz ricamente interconectada de diversos tipos de células (Douglas e Martin, 2004). Há uma conexão entre os hemisférios cerebrais (Ferber, A *et al.*, 1992) através de vias que perpassam o corpo caloso, chamada de fibras transcalosais (Meyer *et al.*, 1995; Boroojerdi *et al.*, 1996). A execução dos movimentos dos membros

superiores depende da comunicação entre os dois hemisférios cerebrais (Fleming e Newham, 2016). Cada córtex motor primário (M1) interage com o córtex oposto para evitar movimentos espelhados e facilitar, assim, movimentos manuais uni e bilaterais.

No que refere ao movimento unilateral da mão, predomina-se a atividade neural das áreas motoras contralaterais ao movimento e aumento da inibição destas áreas motoras sobre as áreas ipsilaterais (Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009). Estudos de neuroimagem demonstraram que durante o movimento unilateral da mão, também pode ocorrer a ativação do córtex pré-motor contralateral, área motora suplementar, gânglios da base e cerebelo ipsilateral (Catalan *et al.*, 1998; Solodkin *et al.*, 2001).

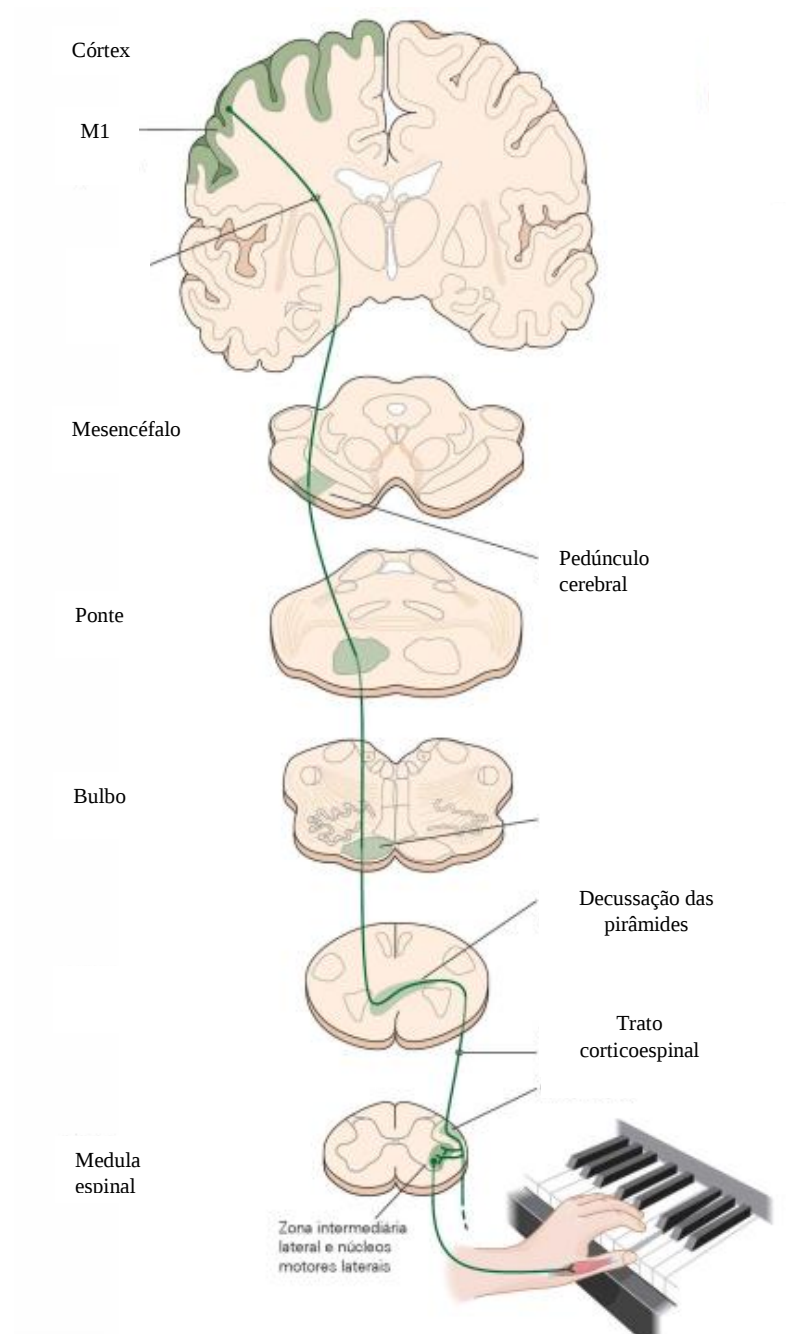
Além disso, para a execução do movimento humano é necessário ser mencionadas as vias de comunicação entre as áreas corticais e o órgão efector (aparelho musculoesquelético). O estudo destas vias divide-se em dois grupos: (i) sistema lateral, constituído pelos tratos corticoespinal lateral e rubroespinal; e (ii) sistema medial, constituído pelos tratos vestibuloespinais (medial e lateral), tectoespinal, retículoespinal (pontino e bulbar) e corticoespinal medial.

O trato corticoespinal (TCE) é caracterizado por uma via descendente (efetora) e constituído por fibras, das quais, 90% seguem contralateralmente (Figura 2). Ou seja, iniciam a via em um hemisfério cerebral, cruzam a linha média do corpo (na decussação das pirâmides) e inervam estruturas do hemicorpo oposto. Enquanto apenas 10% descendem ipsilateralmente e inervam as estruturas correspondentes ao mesmo hemicorpo do hemisfério cerebral de origem (Kandel *et al.*, 2014).

O TCE é caracterizado pela inervação da musculatura apendicular (membros superiores e inferiores) e mais especificamente, as fibras contralaterais seguem para a musculatura distal dos membros, enquanto que as fibras ipsilaterais inervam a musculatura proximal dos membros. Apesar de representarem apenas 10% do trato, as fibras ipsilaterais apresentam um papel importante no movimento e no processo de recuperação (Brus-Ramer *et al.*, 2009).

Além do TCE, as projeções laterais são compostas pelo trato rubroespinal (TRuE), este atua de forma complementar no controle postural e movimento distais, porém sabe-se que o TRuE é quase ausente em humanos (Nathan e Smith, 1955).

Figura 2 - Via descendente do trato corticoespinal.



Fonte: adaptado (Kandel *et al.*, 2014).

No entanto, o AVE não produz uma lesão exclusivamente do trato corticoespinal (Baker, 2011). Tanto em lesões corticais quanto as subcorticais são prováveis de danificar as conexões das projeções mediais corticoreticulares (Keizer e Kuypers, 1989; Kably e Drew, 1998). Torna-se importante entender como outras vias, como o trato reticuloespinal (TReE)

pode estar comprometido na lesão do pós-AVE (Baker, 2011). A importância desta via se dá pela sua conexão com a formação reticular, região de extrema importância na realização do movimento. A formação reticular é composta pelos núcleos reticulares que recebem inputs sensoriais da periferia (Leiras *et al.*, 2010), do sistema vestibular (Peterson e Abzug, 1975), auditivo (Lingenhohl e Friauf, 1992), dos proprioceptores cervicais (Pompeiano *et al.*, 1984). Esta estrutura funciona como uma área de integração de informações sensorio-motoras e torna-se importante na preparação do movimento voluntário (Baker, 2011). O TReE é responsável também pelo controle do tônus muscular (Matsuyama e Drew, 2000) na musculatura de tronco, sendo responsável pelo preparo postural e ajustes posturais antecipatórios (Takakusaki, 2013). Desta forma, a alteração na estabilidade e na ativação dos músculos estabilizadores de tronco são comumente afetados na lesão deste trato.

Além do TReE, é importante destacar o papel do trato vestibuloespinal (TVE) que, juntamente com o TReE, atua no controle postural por inervar a musculatura axial e proximal dos membros. No entanto, o papel do TVE atua assegurando o tônus extensor e adaptações de tônus musculares diante da movimentação da cabeça e do corpo (Matsuyama e Drew, 2000). Por fim, o trato tectoespinal atua no controle postural conforme ocorra o movimento da cabeça e dos olhos.

Apesar das áreas motoras e suas vias serem de fundamental importância para o movimento humano, com base na teoria integrada do controle motor (Jones, 2017), o movimento funcional emerge da interação de vários sistemas cerebrais e corporais. Além disso, há ampla evidência da literatura de controle motor para os papéis essenciais da informação sensorial na orientação da produção motora (Gandevia e Burke, 1992; Levin e Panturin, 2011). Diante da complexidade da organização do sistema motor no repouso e durante o movimento é esperado que a lesão do AVE resulte em uma reorganização dos sistemas. Tal reorganização ao nível da atividade do sistema nervoso tem sido amplamente estudada a fim de embasar e direcionar o tratamento destes pacientes.

2.1.3 Assimetria inter-hemisférica em pacientes pós-AVE

A assimetria inter-hemisférica consiste na diferença de atividade dos hemisférios cerebrais. Sabe-se que a estrutura do corpo caloso, promove a interação entre os hemisférios cerebrais. Esta estrutura é composta principalmente de fibras excitatórias que entram em contato com os neurônios GABAérgicos (*i.e.* inibitórios) no hemisfério alvo. Nos córtices

sensoriais estas conexões unem as informações sensoriais periféricas para os hemisférios cerebrais, enquanto que nas áreas motoras, as vias transcalosais excitatórias e inibitórias atuam de acordo com a demanda do movimento uni ou bimanual (Caleo, 2018). Ou seja, no cérebro saudável, a atividade nas áreas motoras de ambos os hemisférios é funcionalmente equilibrada, devido à inibição inter-hemisférica mútua (Kinsbourne, 1974). Tal achado pode ser confirmado por um recente estudo que investigou assimetria inter-hemisférica em indivíduos saudáveis e observou que não houve diferença na atividade entre os hemisférios cerebrais (Chagas *et al.*, 2018).

Em caso de AVE, a recuperação é dependente da reorganização do sistema cerebral. Neste caso, a reorganização do sistema nervoso é dependente de alguns fatores: morte neuronal, perda da homeostase local (Calabresi *et al.*, 2003), extensão e localização da lesão (Chen *et al.*, 2000). Tais fatores podem contribuir para alterações na magnitude da assimetria inter-hemisférica, resultando na hipoatividade do HL frequentemente observada na população pós-AVE (Mcdonnell e Stinear, 2017; Veldema *et al.*, 2018). Este achado pode ser confirmado com estudo que avaliou a atividade intra-cortical do HL, através da TMS e verificou a diminuição da atividade inibitória neste hemisfério (Cicinelli *et al.*, 2003). Ao passo que, a atividade do HNL ainda permanece sem consenso (Dodd *et al.*, 2017; Mcdonnell e Stinear, 2017). Estudos indicam o aumento da atividade deste hemisfério (Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009; Veldema *et al.*, 2018), enquanto outros apontam para uma atividade inibitória normal intra-cortical (Cicinelli *et al.*, 2003) ou ainda que não verificaram alterações da atividade do HNL (Mcdonnell e Stinear, 2017).

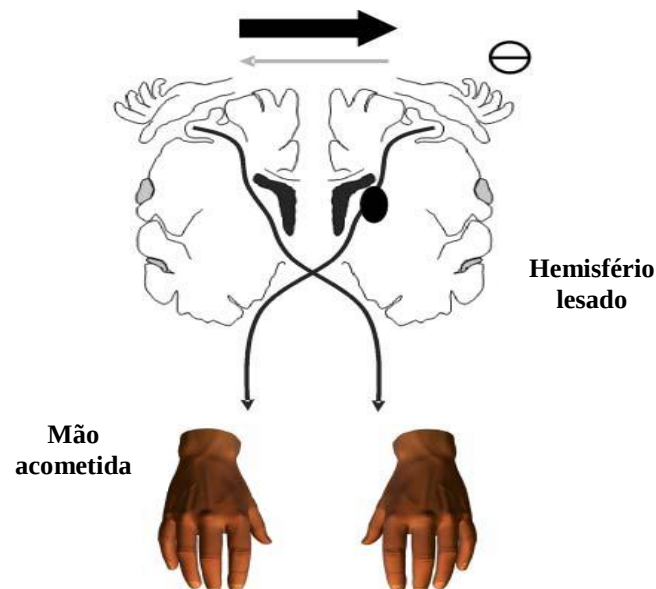
O papel dos hemisférios cerebrais no processo de recuperação sensório-motora no pós-AVE vem sendo amplamente estudada (Cicinelli *et al.*, 2003; Webster *et al.*, 2006; Bradnam *et al.*, 2011; Dodd *et al.*, 2017; Mcdonnell e Stinear, 2017; Bertolucci *et al.*, 2018; Seo *et al.*, 2018). Sugere-se que a magnitude da assimetria inter-hemisférica não é estática após o AVE e que também apresenta influência direta sobre a recuperação destes pacientes (Webster *et al.*, 2006; Boddington e Reynolds, 2017). Estudos recentes apontam para a relação entre o desequilíbrio inter-hemisférico, a integridade das vias e o nível de comprometimento motor (Bradnam *et al.*, 2011; Mcdonnell e Stinear, 2017; Stewart *et al.*, 2017; Bertolucci *et al.*, 2018; Mccambridge *et al.*, 2018).

2.1.4 Teorias de recuperação do sistema nervoso no pós-AVE

Em pacientes pós-AVE têm se discutido teorias sobre o processo de reorganização do sistema nervoso com a proposta de compreender as alterações na assimetria inter-hemisférica apresentadas por estes pacientes. A teoria da vicariação consiste na importância da atividade das áreas perilesionais poupadas da lesão (Cramer *et al.*, 1997), assim como áreas homólogas no hemisfério não lesado (HNL) podem assumir a função ou aumentar a atividade da área lesada (Levy *et al.*, 2016; Harris-Love e Harrington, 2017). Desta forma, a teoria da vicariação propõe a atividade positiva do HNL. No entanto apesar do papel do HNL ainda ser controverso, estudos recentes mostram a importância desta reorganização como adaptação positiva na recuperação motora de pacientes pós-AVE (Levy *et al.*, 2016; Harris-Love e Harrington, 2017).

Outra teoria amplamente discutida é a teoria da competição inter-hemisférica, a qual defende que há um desequilíbrio dos circuitos inibitórios transcalosais entre as áreas motoras corticais após o AVE. Acredita-se que ocorre uma inibição excessiva do córtex motor do HNL sobre o HL, dificultando a atividade do HL (Figura 3) (Ferber, A. *et al.*, 1992; Duque *et al.*, 2007). Estudo anterior revela que a inibição exagerada pode estar correlacionada com o comprometimento motor do hemicorpo contralateral à lesão (Nowak, Hufnagel, *et al.*, 2009).

Figura 3 - Desequilíbrio inter-hemisférico após lesão unilateral pós-AVE.

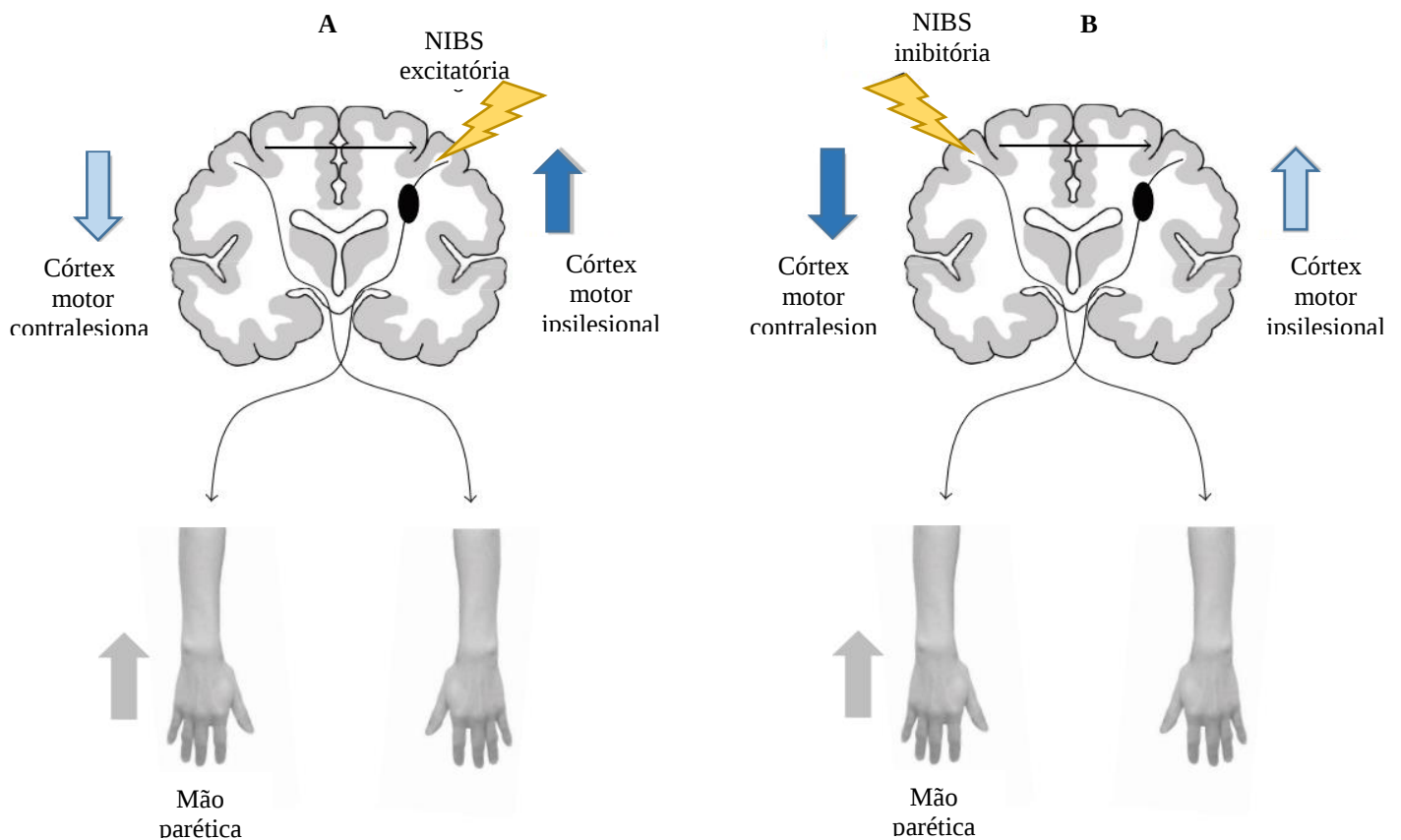


Fonte: adaptado (Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009)

A teoria da competição inter-hemisférica é amplamente utilizada como base teórica para aplicação de técnicas neuromodulatórias de NIBS que atuam ao nível de excitabilidade do sistema nervoso (Lefaucheur, 2009). O uso das NIBS como a *transcranial direct current*

stimulation (tDCS) e a *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) são utilizadas para modular a atividade cerebral e influenciar na assimetria inter-hemisférica em pacientes pós-AVE (Figura 4) (Webster *et al.*, 2006). A tDCS é uma técnica que fornece microcorrentes elétricas (Nitsche *et al.*, 2008), enquanto a rTMS fornece pulsos originados por campo eletromagnético. Ambas podem ser aplicadas de acordo com parâmetros particulares de cada técnica, mas de maneira geral, podem atuar de maneira excitatória ou inibitória (Kobayashi, M. e Pascual-Leone, A., 2003; Nitsche *et al.*, 2008; Klomjai *et al.*, 2015). Com base nestes conceitos, a NIBS é aplicada a fim de favorecer o HL, seja esta aplicação excitatória para estimular o HL e/ou aplicação inibitória para diminuir a atividade do HNL (Kubis, 2016).

Figura 4 - Ilustração da aplicação da NIBS (*non-invasive brain stimulation*), segundo a teoria da competição inter-hemisférica, em pacientes pós-AVE.



Adaptado de (Takeuchi *et al.*, 2012)

Diante das teorias expostas, estudos confirmam que após lesão do AVE existe reorganização das conexões transcalosais (Lewis e Byblow, 2004; Krutky e Perreault, 2007; Nowak, Grefkes, *et al.*, 2009; Di Pino *et al.*, 2014). Entretanto, é preciso ressaltar que a reorganização do sistema nervoso no processo de reabilitação e recuperação do paciente após lesão ainda permanecem incertas. Existe uma falta de consenso sobre como modular vias de comunicação entre os hemisférios, a fim de estimular ganhos funcionais (Caleo, 2018) diante da variabilidade clínica destes pacientes.

2.2 RECUPERAÇÃO CLÍNICA PÓS AVE

Medir a eficácia das intervenções no processo de recuperação é algo essencial, por isso, alguns autores têm se detido ao estudo de ferramentas de avaliação capazes de mensurar quantitativo e/ou qualitativamente a reabilitação. Nesse contexto, a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) descreve a funcionalidade e a incapacidade relacionadas às condições de saúde, nas esferas de funções dos órgãos ou sistemas e estruturas do corpo, limitações de atividades e da participação social no meio ambiente onde a pessoa vive, como descrito no quadro 1 (Halbertsma, 1995; Battistella e De Brito, 2002).

Quadro 1 - Definições da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).

Termo antigo	Novo termo	Definição
Comprometimento	Função do corpo/estrutura	Funções fisiológicas dos sistemas do corpo, incluindo psicológicos. Estruturas são partes anatômicas ou regiões de seus corpos e seus componentes. Prejuízos são problemas na função corporal ou estrutura.
Incapacidade	Atividade	A execução de uma tarefa por um indivíduo. Limitações na atividade são definidas como dificuldades indivíduo pode experimentar no preenchimento de uma determinada atividade.
<i>Handcap</i>	Participação	Envolvimento de um indivíduo em uma situação de vida. Restrições à participação descrevem dificuldades experimentado pelo indivíduo em uma situação de vida ou papel.

Adaptado de (Salter *et al.*, 2005)

No que se refere aos pacientes pós-AVE, há vários instrumentos que se propõe a mensurar o grau de função sensório-motora, equilíbrio, independência funcional e cognitivo. Neste cenário, o estudo de Salter e colaboradores (2005) trouxe um guia com as mais conhecidas medidas de avaliação direcionadas de acordo com os domínios da CIF (Salter *et al.*, 2005). A partir disso, utilizamos em nosso estudo uma medida de avaliação da estrutura e função para avaliação da estrutura e função no pós-AVE.

2.2.1 Recuperação pós-AVE x Comprometimento sensório-motor pós-AVE

A escala de Fugl-Meyer (EFM), criada em 1975, consiste em uma ferramenta de mensuração quantitativa da recuperação da função sensório-motora em pacientes hemiparéticos. A EFM é amplamente utilizada em ensaios clínicos e estudos com a população pós-AVE e utilizada como padrão ouro no estudo de outras escalas de avaliações (Salter *et al.*, 2005).

A EFM se enquadra no domínio de estruturas e funções corporais (CIF). Esta ferramenta, é composta por cinco domínios: função motora, função sensorial, equilíbrio (de pé e sentado), amplitude de movimento articular e dor articular, somando um total de 226 pontos, sendo quando maior o escore, maior o nível de função do paciente. Para cada domínio, há itens que podem ser pontuados em uma escala ordinal de 3 pontos (0 = não pode executar, 1 = executa parcialmente, 2 = executa totalmente). O domínio motor inclui itens que medem movimento, coordenação e ação reflexa sobre o ombro, cotovelo, antebraço, punho, mão, quadril, joelho e tornozelo. O escore da seção motora compreende em 100 pontos, destes 66 refere-se ao membro superior e 34 pontos ao membro inferior. Da mesma forma, há um máximo de 24 pontos para a sensorial, 14 pontos para o equilíbrio sentado e em pé, 44 pontos para a amplitude articular e 44 pontos para a dor nas articulações.

Neste ponto, a avaliação dos membros superiores da EFM é ampla quando comparada à avaliação dos membros inferiores, uma vez que a avaliação dos membros superiores é mais detalhada e possui mais itens de avaliação. Entretanto, esta seção possui limitações como a ausência de itens de avaliação dos movimentos dos dedos, ainda que a função de preensão (agarrar) esteja presente, não é possível observar evoluções ou regressões no tratamento da função motora fina (extensão do dedo, destreza e velocidade). Além disso, também é ausente a

avaliação muscular ou de movimentos do tronco, estrutura essencial de estabilidade para a função dos membros superiores (Gladstone, Danells, *et al.*, 2002).

A escala pode ser aplicada com as cinco seções ou separadamente, por um fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional. Consiste em uma avaliação simples, que não requer material específico e possui fáceis instruções por itens. A avaliação é avaliador-dependente, na qual o profissional julga e classifica o item da escala, entretanto, apesar de subjetiva, a escala possui alta confiabilidade através do índice de correlação intraobservador (escore total: 0,98–0,99, subescore seção de extremidade superior (0,995–0,996) e interobservador para seção de extremidade superior (0,98–0,995) (Duncan *et al.*, 2000; Gladstone, Black, *et al.*, 2002).

A validade da EFM também já descrita de forma positiva, revela que a escala é, de fato, capaz de medir aquilo proposto em cada item e é capaz de discriminar diferentes níveis de comprometimento motor (Berglund e Fugl-Meyer, 1986). Um estudo revela é possível indicar que os diferentes escores da EFM se correlacionam de forma positiva, ou seja, diretamente proporcional, ao nível função apresentada pelo membro superior parético avaliado (De Weerdt e Harrison, 1985). A escala de Fugl-Meyer, apesar de limitações existentes, mostra-se eficaz, sensível e com boa confiabilidade para ser aplicada na prática clínica e na área científica. No entanto, a EFM por ser uma escala de recuperação, é a possível se atingir um efeito de teto (Gladstone, Danells, *et al.*, 2002). Além disso, a escala pode ser mais responsiva a pacientes com déficits severos e moderados que não atingirão os escores máximos possíveis.

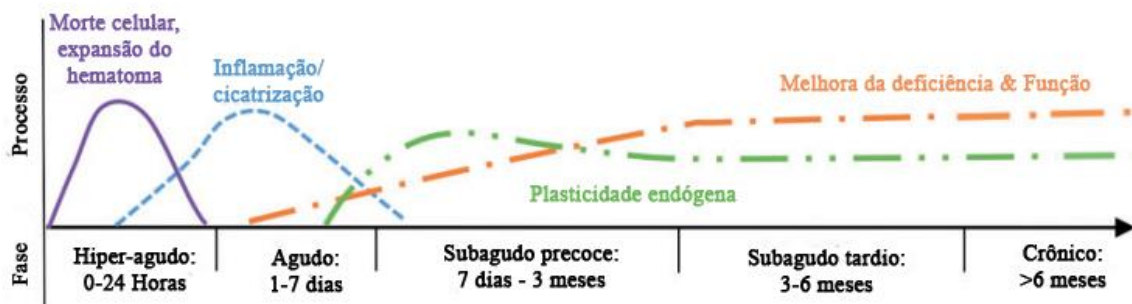
Estudos já buscaram graduar o comprometimento sensório-motor através da EFM (Michaelsen *et al.*, 2001; Woodbury *et al.*, 2013; Woytowicz *et al.*, 2017) e então, originaram diversas classificações utilizadas para estratificar esta população (Woodbury *et al.*, 2013). No entanto, algumas classificações baseadas no escore total da EFM ou que não apresentaram análises adequadas, tornaram-se menos utilizadas, uma vez que podem mascarar o comprometimento motor (Woytowicz *et al.*, 2017).

Por isso, o estudo recente de Woytowicz e colaboradores (2017) destaca-se pela análise da população pós-AVE crônica (>6 meses) com base na porcentagem de pacientes e suas respectivas pontuações para o item. A partir daí, sugere-se a seguinte classificação para o nível de comprometimento sensório-motor da EFM em leve (>54 pontos), moderado/leve (<53 a 35 pontos), grave/moderado (<34 a 16 pontos) e grave (<15 pontos).

2.2.2 Recuperação no pós-AVE x Cronicidade

O tempo de lesão no pós-AVE é um fator que pode influenciar ao nível de atividade inter-hemisférica (Xu *et al.*, 2014). O processo de recuperação biológica após a lesão tem sido foco de estudos que sugerem uma linha do tempo no pós-AVE, desde o período “hiper-agudo” até o crônico (Figura 5) (Bernhardt *et al.*, 2017). É esperado que no período agudo após a lesão, o sistema nervoso se direcione para um processo de recuperação espontânea (Dobkin e Carmichael, 2016). Em seguida, a fase subaguda pode ser caracterizada por um processo de reorganização e mecanismos de plasticidade endógena. Na sequência, a fase crônica direciona-se para um platô de plasticidade endógena (Olney e Richards, 1996; Bernhardt *et al.*, 2017). No entanto, é importante ressaltar que o termo AVE crônico não implica em um nível estável de comprometimento e incapacidade (Dobkin e Carmichael, 2016), mas sim de uma fase da recuperação sensório-motora que pode necessitar de intervenções mais intensas, específicas e objetivas (Wolf *et al.*, 2006; Lo *et al.*, 2010).

Figura 5 - Linha do tempo da recuperação biológica no pós-AVE.



Adaptado (Bernhardt *et al.*, 2017)

A partir do processo de reorganização do sistema nervoso após a lesão, entender como as alterações eletrofisiológicas no HL e HNL ocorrem ao longo do tempo pode fornecer informações importantes sobre os processos adaptativos da atividade inter-hemisférica e possíveis implicações na recuperação após o AVE.

Estudos de neuroimagem mostram como o tempo de lesão pode interferir no processo de reorganização do sistema nervoso e, consequentemente, sobre a atividade inter-hemisférica (Xu *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2018). Estudos de neuroimagem com pacientes pós-AVE em fase

aguda apontam que atividade inter-hemisférica apresenta uma hipoatividade, refletida pela menor conectividade em ambos os hemisférios (HNL e HL) (Xu *et al.*, 2014). Enquanto que, na fase subaguda, a conectividade inter-hemisférica aumenta em direção aos valores de voluntários saudáveis (Xu *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2018).

Xu e colaboradores (2014) revelaram que a conectividade inter-hemisférica é direcionada à normalidade a partir de 3 meses de lesão, atingindo um equilíbrio inter-hemisférico com um ano de lesão, ao passo que ocorre a recuperação sensório-motora dos pacientes. De forma semelhante, outro estudo revelou que pacientes com tempos diferentes de lesão apresentavam níveis diferentes de excitabilidade do córtex motor (Simis *et al.*, 2016). Entretanto, os autores sugeriram que as alterações da excitabilidade que ocorreram ao longo do tempo podem estar relacionadas à gravidade do déficit motor e à recuperação motora. Desta forma, pode-se sugerir a possível relação entre o tempo de doença e as alterações na atividade inter-hemisférica. Entretanto, os estudos que investigam a influência do tempo de lesão sobre a assimetria inter-hemisférica focam nas fases aguda e subaguda, enquanto que pouco se sabe o comportamento inter-hemisférico em pacientes crônicos.

2.3 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA

As alterações neurofisiológicas pós-AVE podem ser mensuradas com a utilização da TMS através da investigação do córtex motor (Lepage *et al.*, 2008). A TMS é uma técnica de neuroestimulação criada por Anthony Barker em 1985 no Reino Unido. Desde o surgimento da TMS, a sua utilização foi possível para áreas da neurofisiologia, neurologia, neurociência e psiquiatria (Pascual-Leone *et al.*, 2002). O princípio da TMS se baseia na indução eletromagnética postulada por Michael Faraday em 1838 (Kobayashi, Masahito e Pascual-Leone, Alvaro, 2003).

O campo eletromagnético é capaz de induzir uma corrente iônica, a qual através de uma bobina, pode ser aplicada sobre o tecido neural (Kobayashi, M. e Pascual-Leone, A., 2003). É importante ressaltar que a direção da corrente induzida é perpendicular à superfície da bobina e sua intensidade é proporcional à corrente de origem, porém com intensidade reduzida devido ao atrito das estruturas existentes no corpo (como distância do osso, ar, tecidos, líquido cefalorraquidiano em espaços subduraes) (Wagner *et al.*, 2006; Wagner *et al.*, 2007).

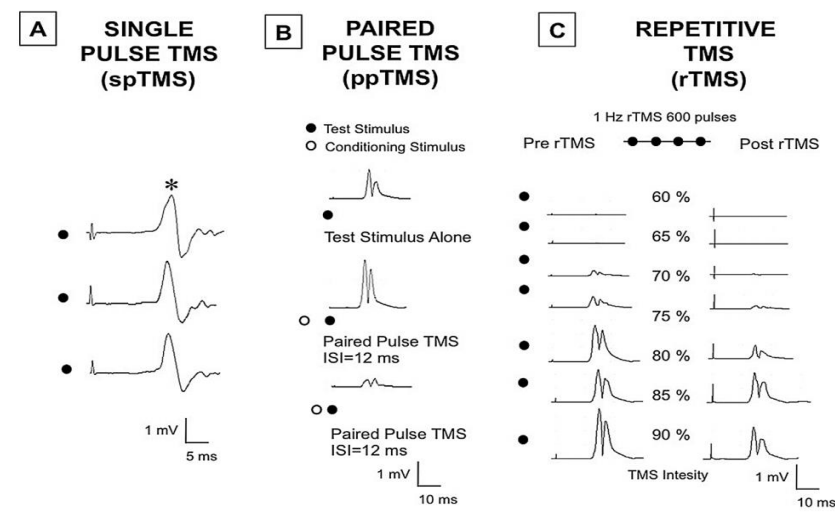
Quando os estímulos provenientes da TMS são aplicados no córtex motor primário, podem ativar o trato corticoespinhal e os circuitos associados, induzindo contrações no músculo alvo (Valero-Cabré *et al.*, 2017). Quando são aplicados no córtex visual primário, podem evocar

eventos luminosos conhecidos como fosfenos (Kammer *et al.*, 2005; Elkin-Frankston *et al.*, 2010).

A TMS apresenta três modalidades (Figura 6): pulso pareado (do inglês, *paired pulse transcranial magnetic stimulation* (ppTMS)) e pulso único (do inglês, *single pulse transcranial magnetic stimulation* (spTMS)), como ferramentas de avaliação e a TMS repetitiva (do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS)), como ferramenta de modulação, ou seja, de tratamento (Kobayashi, M. e Pascual-Leone, A., 2003).

A ppTMS é caracterizada pelo disparo simultâneo de dois pulsos, sendo um estímulo de teste, precedido por um estímulo condicionante, sendo estes separados por um intervalo de milissegundos denominado de intervalo inter-estímulos, o qual dependendo do valor utilizado, irá avaliar respostas inibitórias ou excitatórias (Kobayashi, M. e Pascual-Leone, A., 2003). Já a rTMS se baseia na aplicação de trens de pulsos magnéticos de mesma intensidade, a uma determinada frequência e no mesmo local e que, diferentemente das outras modalidades, a rTMS é capaz de provocar modulação cortical.

Figura 6 - Resposta eletrofisiológica do córtex motor primário diante das modalidades de TMS.

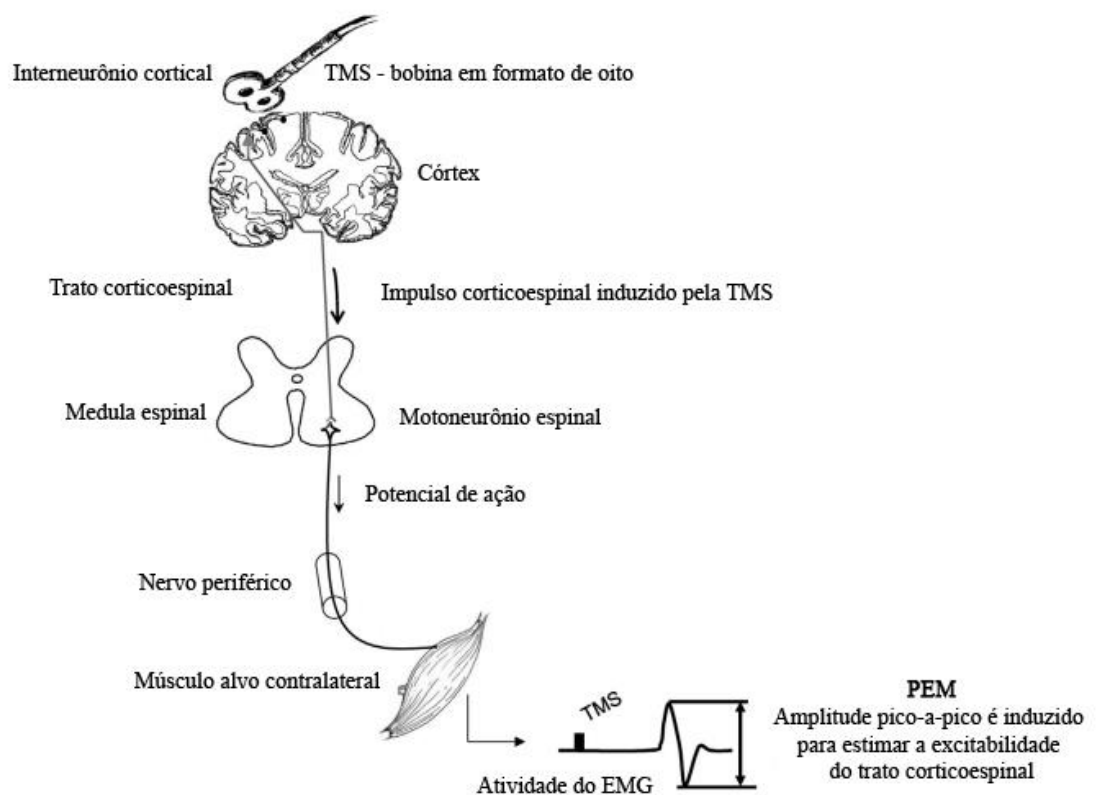


Adaptada (Valero-Cabré *et al.*, 2017).

A modalidade de TMS de pulso único consiste na descarga de pulsos separados por intervalos de tempo de cinco a oito segundos, tempo necessário para que não haja somação de efeito ao longo do tempo (Valero-Cabré *et al.*, 2017) (Figura 6a). A técnica segue o mesmo princípio já descrito acima, desta forma, são geradas correntes elétricas no córtex cerebral

abaixo da bobina de estimulação podendo promover a estimulação direta ou indireta do trato corticoespinal e consequentemente de unidades motoras. O tipo de bobina utilizada depende da área que se deseja estimular, as mais comumente utilizadas são: bobina em forma de oito, a qual permite uma estimulação mais focal para áreas motoras do membro superior; a bobina circular possui efeito mais profundo e difuso, enquanto que a duplo cone objetiva uma estimulação mais profunda para membros inferiores (Hovey e Jalinous, 2006; Klomjai *et al.*, 2015).

Figura 7 - Esquema simplificado do mecanismo de ação da TMS.



Adaptada (Klomjai *et al.*, 2015).

Quando aplicado sobre o córtex motor, a TMS pode fornecer medidas de avaliação da excitabilidade corticoespinal e de interneurônios como, a medida de limiar motor, a qual reflete a excitabilidade da membrana corticoespinal neuronal e interneuronal (Ziemann *et al.*, 1996). Especificamente sobre o limiar motor de repouso (LMR), o qual pode ser definido como a menor intensidade de estímulo necessária para provocar um potencial evocado motor (PEM) de pelo menos 50 μ V de amplitude de pico a pico. Pode-se inferir que o LMR pode ser uma medida quantitativa sobre a eficácia de uma cadeia de sinapses de vias eferentes. O nível de excitabilidade identificado pela medida de LMR depende de vários elementos neurais,

incluindo axônios córtico-corticais e sinapses com neurônios corticoespinais (Di Lazzaro *et al.*, 2008).

O LMR está frequentemente alterado em doenças que afetam o trato corticoespinal como o AVE, a esclerose múltipla, lesão medular, doença de Parkinson. Pontualmente na população pós-AVE, uma revisão sistemática (Mcdonnell e Stinear, 2017) resumiu os efeitos neurofisiológicos da medida de LMR nesta população revelando que, geralmente, o LMR está aumentado no hemisfério lesado e reduzida no hemisfério não lesado (Kobayashi *et al.*, 2003; Mcdonnell e Stinear, 2017). Enquanto que a revisão recente trouxe a medida do LMR como valor preditivo da função motora, no qual 68% dos estudos encontraram correlação com a função motora (Rosso e Lamy, 2018).

Um estudo recente confirma que o LMR é uma medida sujeita à influência de fatores biológicos (idade, sexo, nível de estresse). Entretanto, a partir do LMR obtido através da avaliação do hemisfério separadamente, pode fornecer a medida da assimetria da atividade inter-hemisférica, a qual mostra-se com menor variabilidade inter-sujeito e uma alternativa para acessar o nível de excitabilidade cortical. (Chagas *et al.*, 2018). A assimetria inter-hemisférica a partir do nível do LMR tem sido utilizada por estudo recente (Veldema *et al.*, 2018).

2 HIPÓTESES DO ESTUDO

O estudo foi conduzido com as seguintes hipóteses.

2.1 HIPÓTESE 1

A magnitude da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor é maior em pacientes pós-AVE conforme maior é o comprometimento sensório-motor e a cronicidade da lesão.

2.2 HIPÓTESE 2

A assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor é maior em pacientes pós-AVE comparado a indivíduos saudáveis.

3 OBJETIVOS

O estudo foi conduzido com os seguintes objetivos.

3.1 OBJETIVO GERAL

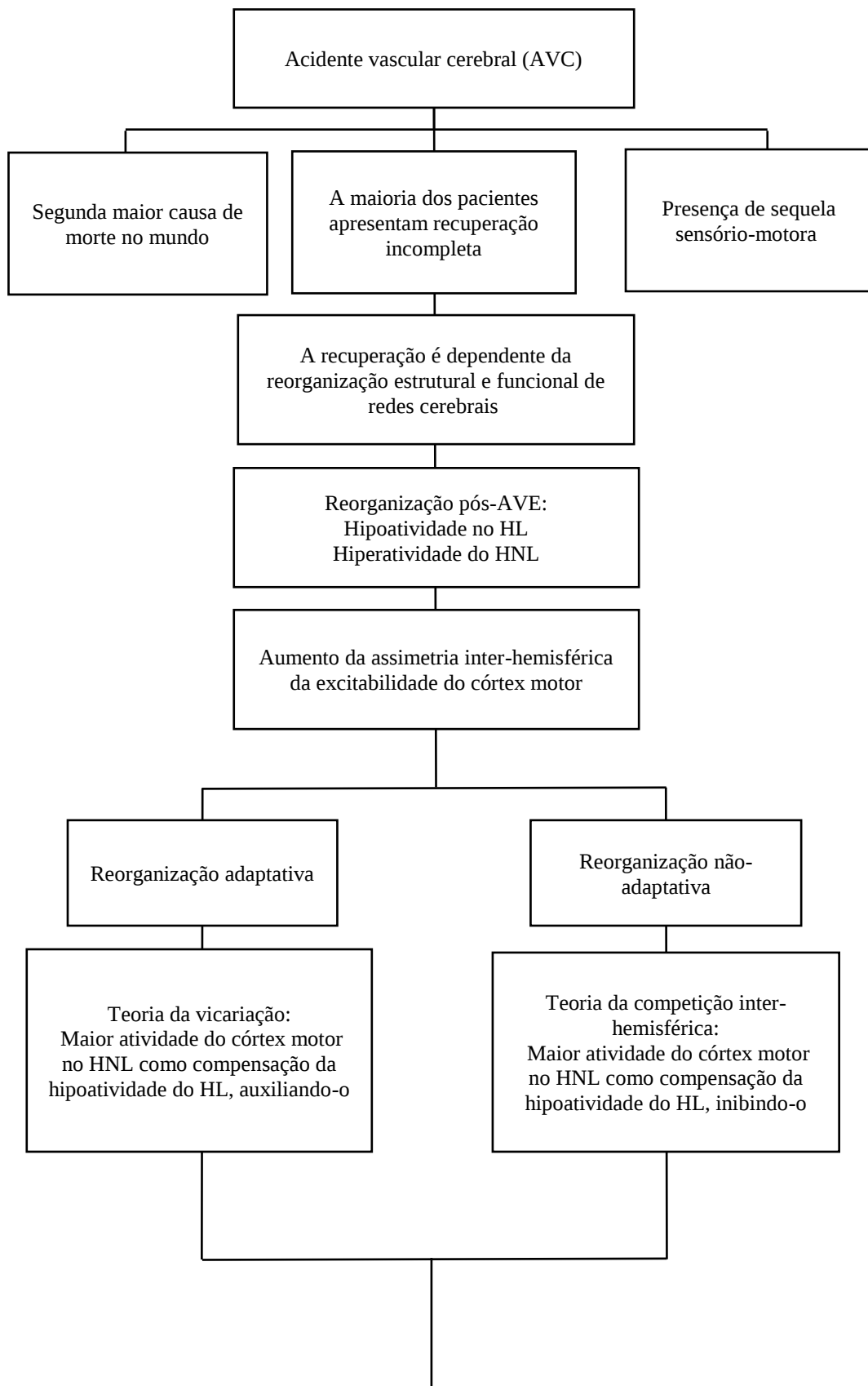
Verificar a magnitude da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor de acordo com o nível de comprometimento sensório-motor e com a cronicidade da lesão em pacientes pós-AVE.

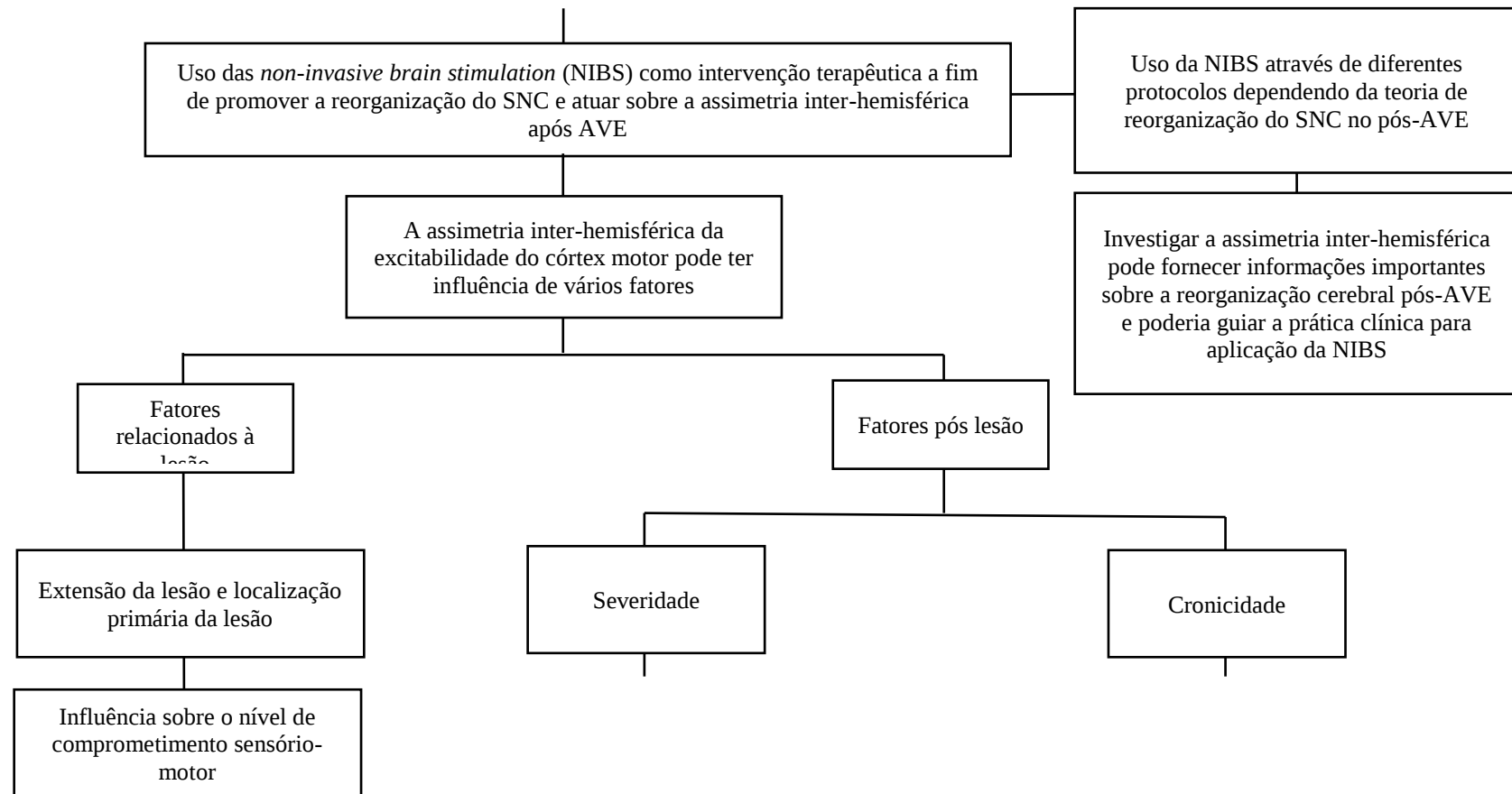
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

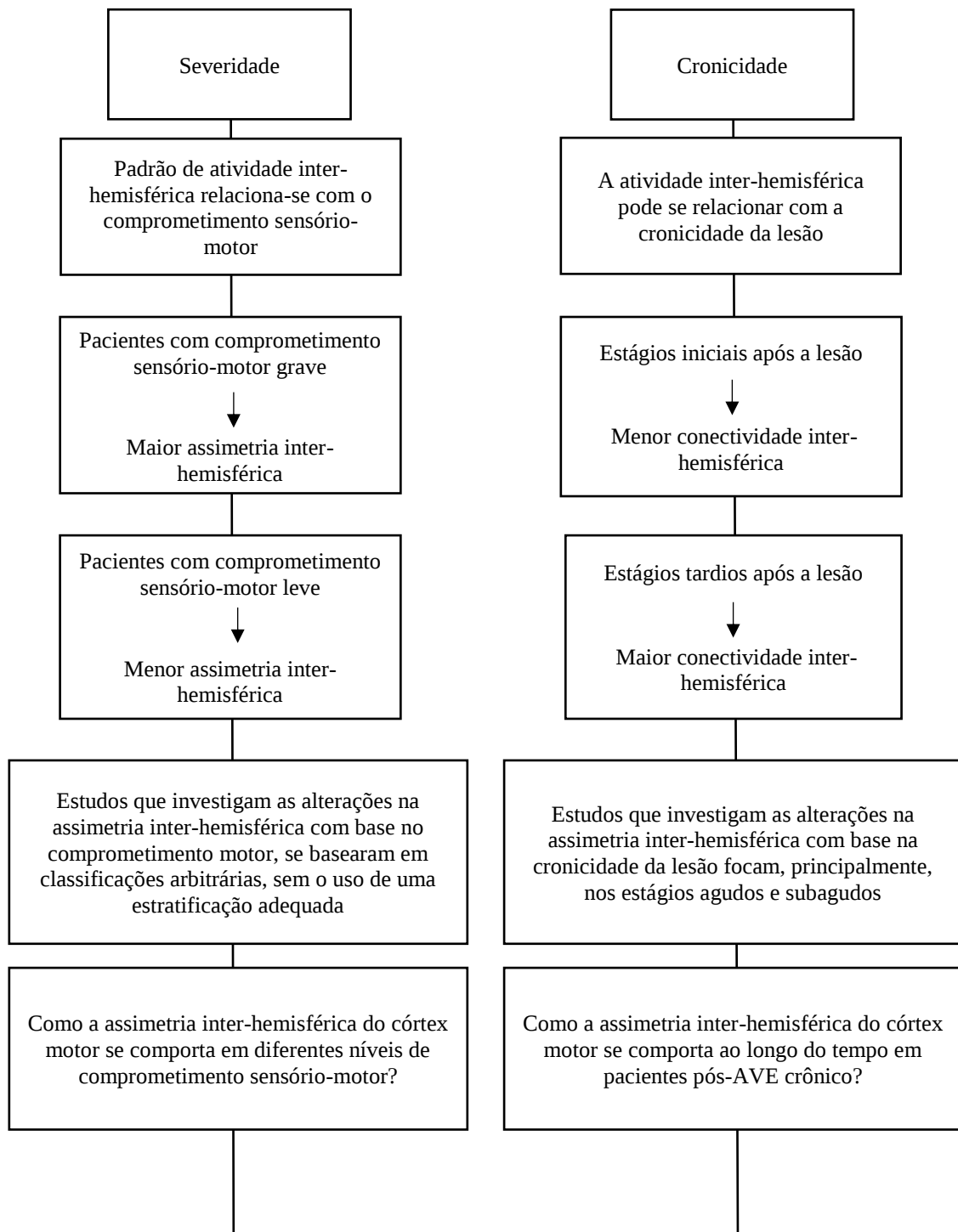
- Analisar a presença da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor de pacientes pós-AVE crônico comparado a indivíduos saudáveis;
- Avaliar a presença da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor de pacientes pós-AVE crônico com base no comprometimento sensório-motor e na cronicidade da lesão.

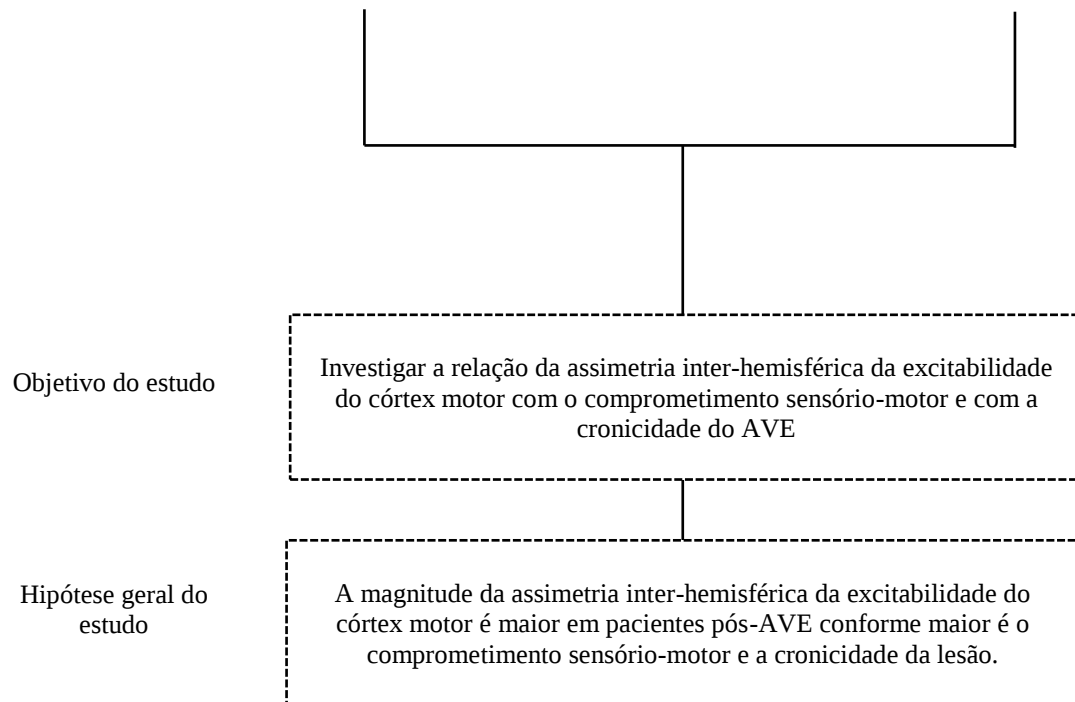
4 MODELO TEÓRICO

Figura 8 - Modelo teórico do estudo









5 MÉTODOS

O detalhamento metodológico estudo está descrito a seguir.

5.1 DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo trata-se de um transversal, realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período de outubro de 2017 a dezembro de 2018.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE sob o número de parecer - 3.061.101. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.3 AMOSTRA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Pacientes pós-AVE foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade, dos quais foram incluídos pacientes: (i) >3 meses pós ictus; (ii) faixa etária de >18 a <75 anos; (iii) diagnóstico de AVE isquêmico ou hemorrágico. Foram excluídos pacientes com: (i) qualquer contra indicação para aplicação das TMS (Rossi *et al.*, 2009); (ii) lesões periféricas de membro superior; (iii) déficit cognitivo avaliado pelo mini exame de estado mental (MEEM) ≤ 18 pontos (iv) alteração de medicamentos, que alterem a excitabilidade do córtex, em menos de 3 meses (v) além de aplicação de toxina botulínica por menos de 6 meses. Voluntários saudáveis (auto relato) foram incluídos conforme houvesse o pareamento por idade e sexo com os pacientes incluídos no estudo.

Para cálculo amostral foi considerando os dados do estudo piloto com 10 pacientes. O cálculo foi realizado utilizando o software *G*Power* 3.1 (α : 0,05; β : 0,8) para o desfecho da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor utilizando a média e desvio padrão de pacientes pós-AVE (média:10,3; DP $\pm$ 9,2) e de indivíduos saudáveis (média: 3,8; DP $\pm$ 1,2). Foi obtido um número de 14 indivíduos por grupo.

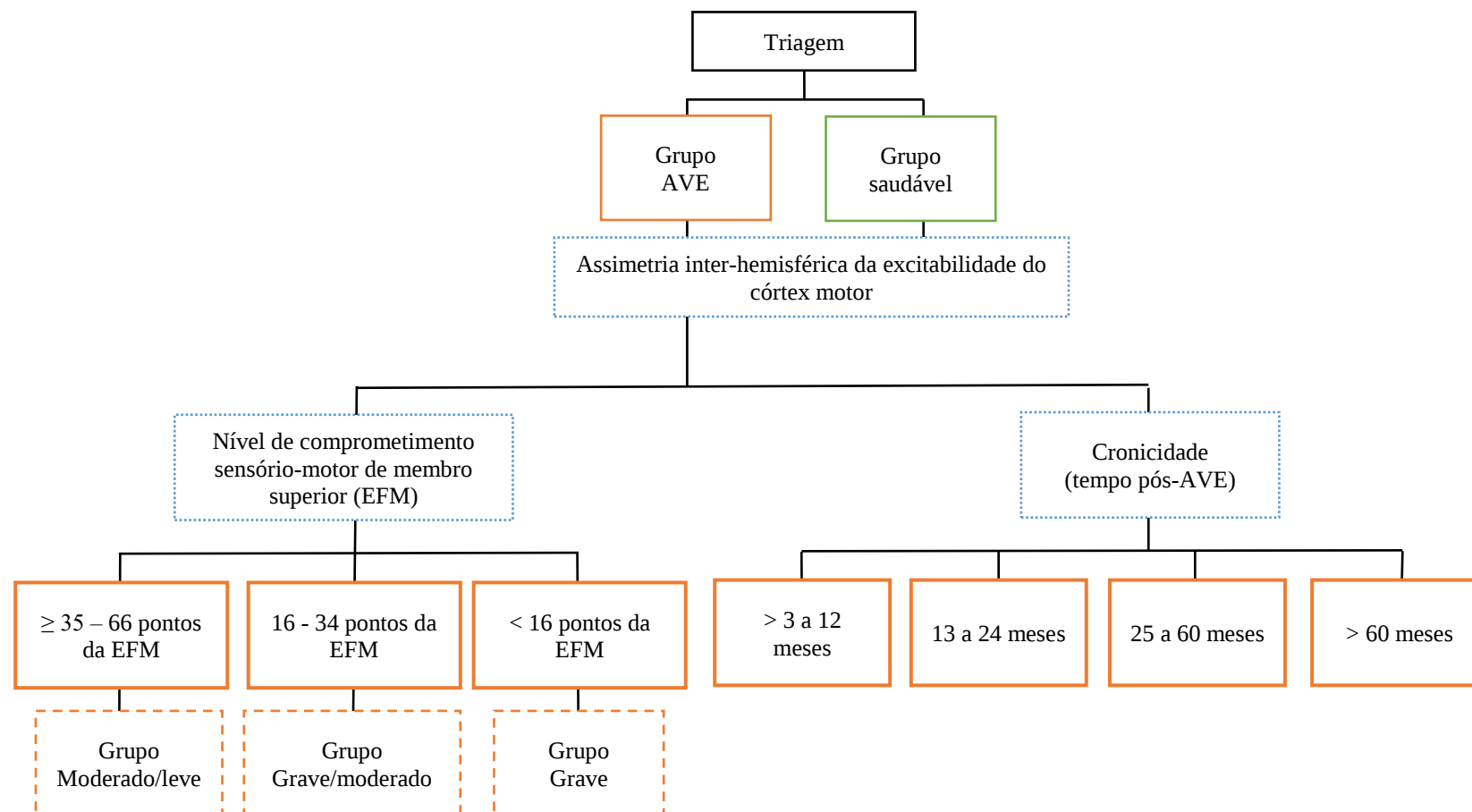
5.4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Inicialmente todos os voluntários foram submetidos a uma triagem presencial para verificação dos critérios de elegibilidade. Em adição, as características demográficas (idade, sexo e tempo de lesão) e clínicas (hemisfério lesado, hemisfério dominante, limiar motor de repouso do hemisfério lesado ou não dominante ($LMR_{HL/HND}$), limiar motor de repouso do hemisfério não lesado ou dominante ($LMR_{HNL/HD}$) dos voluntários foram coletadas.

O estudo foi composto pelos grupos de pacientes pós-AVE e indivíduos saudáveis, os quais compareceram ao laboratório uma vez para a avaliação da assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor. Em seguida, apenas para o grupo de pacientes pós-AVE foi realizada a avaliação do nível de comprometimento sensório-motor do membro superior parético através da escala de Fugl-Meyer (EFM). A partir do escore da EFM (0-66 pontos), os pacientes foram classificados em grupo de acordo com o comprometimento sensório-motor grave (≤ 15 pontos da EFM), grave/moderado (16-34 pontos) e com comprometimento moderado/leve (≥ 35 - 66 pontos) (Woytowicz *et al.*, 2017) (Figura 8).

A EFM é dividida em cinco seções (ver tópico 2.2). Especificamente para este estudo foram pontuadas apenas as seções III e IV que avaliam a função motora, coordenação e velocidade da extremidade superior. Cada item possui pontuação em escala ordinal de 0 a 2 aplicada para cada item, sendo 0 – incapacidade de realização da atividade, 1 – realização parcial da atividade e 2 – realização completa da atividade. A pontuação máxima para as seções III e IV é 66 e quanto maior o escore, menor o comprometimento sensório-motor.

Para analisar a relação da assimetria inter-hemisférica com a cronicidade pós-AVE, os pacientes foram agrupados da seguinte forma: >3 a 12 meses; 13-24 meses; 25-60 meses e >60 meses.

Figura 9 - Delineamento do estudo.

EFM – Escala de Fugl-Meyer; AVE – Acidente vascular encefálico

5.5 MEDIDAS DO DESFECHO

Neste tópico está descrito a medida e instrumentos utilizados no estudo.

✓ *Assimetria da atividade elétrica cortical inter-hemisférica - (Δ LMR):*

Inicialmente, os voluntários foram posicionados sentados confortavelmente em uma cadeira e em seguida, realizaram avaliação bilateral do nível de excitabilidade corticoespinal. Para isso, foi utilizado um equipamento de TMS, na qual foram entregues pulsos únicos através de uma bobina em forma de “8” conectada ao estimulador magnético (*NeuroMS*, Neurosoft, Rússia) e posicionada tangencialmente (45° graus em relação à linha média) sobre o escalpo do paciente no ponto correspondente ao M1 de acordo com o sistema 10-20 de marcação (Klem *et al.*, 1999).

A partir deste ponto, foi determinado o local (*hotspot*) sobre o escalpo com a maior amplitude do PEM do músculo primeiro interósseo dorsal (PID), avaliado através de eletromiógrafo (*NeuroMep Micro*, Neurosoft, Rússia). Os PEMs captados foram amplificados e filtrados (2kHz) e todos os dados foram digitalizados a uma taxa analógico-digital de 5 kHz e posteriormente retransmitidos para um computador de laboratório usando o software Neuro-MEP-Micro (*Neurosoft Company*, Rússia).

O LMR consiste na intensidade mínima de estímulo capaz de produzir PEMs de amplitude pico-a-pico de 50 μ V. Para obtenção desta medida, foi utilizado o software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>). O software gera automaticamente uma intensidade de saída do estimulador e a cada estímulo oferecido foi visualizada a amplitude da resposta eletromiográfica e, se $\geq 50 \mu$ V, considerava-se “sim” ou se $< 50 \mu$ V, considerava-se “não” e, se necessário, a intensidade de saída da TMS era ajustada. O valor do LMR foi determinado ao final de 20 pulsos (Awiszus, 2012).

O LMR expresso em percentual da máxima saída do estimulador foi medido em ambos os hemisférios e para ambos os grupos. Para aqueles pacientes que não apresentaram resposta eletromiográfica mesmo com a intensidade máxima de saída do estimulador, o valor de 100% da saída do estimulador foi considerada como o valor do LMR. Tal procedimento já tem sido previamente aplicado em estudos científicos (Simis *et al.*, 2016; Rosso e Lamy, 2018; Veldema *et al.*, 2018).

A assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor foi determinada a partir da diferença dos LMR entre os hemisférios cerebrais.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi utilizado o teste *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalidade dos dados. Em seguida, uma análise descritiva foi feita para apresentar as características dos voluntários. Para avaliar as diferenças entre os grupos a respeito de suas características, os testes de qui-quadrado, teste-t para amostras independentes e *Mann-Whitney* foram usados para variáveis categóricas, contínuas normais e contínuas não-normais, respectivamente.

As variáveis que assumiram distribuição normal foram analisadas através da ANOVA *one-way* para comparações de mais de dois grupos, e o teste-t para amostra independente para as comparações de dois grupos. Para as variáveis não-normais, o teste *Kruskal-wallis* (para comparações de mais de dois grupos) ou *Mann-Whitney* (comparações de dois grupos) foram utilizados para as análises intergrupos. O teste de *Friedman* (comparações de mais de grupos) ou *Wilcoxon* (comparações de dois grupos) foi optado nas análises intragrupos. O nível de significância foi de $\alpha = 5\%$, e todas as análises foram feitas utilizando o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

6 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação estão apresentados em formato de artigo original intitulado “*Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity*” submetido a revista *Clinical Neurophysiology*, qualis A2 para a área 21 da CAPES (Educação Física) e fator de impacto de 3.614 (APÊNDICE B).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, os dados do presente estudo transversal fornecem resultados importantes sobre a assimetria inter-hemisférica da atividade do córtex motor de pacientes pós-AVE crônico. Os achados indicam que há um aumento da assimetria inter-hemisférica de pacientes pós-AVE crônico quando comparado a indivíduos saudáveis. Além disso, a magnitude desta assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor mostrou ser dependente do nível de comprometimento sensório-motor. Assim, quanto maior a magnitude da assimetria inter-hemisférica, maior o nível de comprometimento sensório-motor. Por um lado, a maior assimetria inter-hemisférica se deve, principalmente, pela hipoatividade no hemisfério lesado e parece não estar relacionada ao nível de comprometimento sensório-motor, uma vez que todos os grupos de pacientes pós-AVE crônico apresentaram esta alteração. Por outro lado, o papel do hemisfério não lesado sobre o aumento assimetria inter-hemisférica ainda é incerto, mas os resultados indicam que pode estar relacionado ao comprometimento sensório-motor. Além disso, não foi encontrado relação entre as mudanças na assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor com o tempo pós lesão (cronicidade) dos pacientes pós-AVE.

Os achados do presente estudo podem ser úteis para direcionar a abordagem terapêutica com técnicas de estimulação cerebral não-invasiva. O esclarecimento do nível de excitabilidade do córtex motor entre os dois hemisférios e sua relação com o comprometimento sensório-motor pode facilitar a tomada de decisão na escolha do protocolo de estratégias terapêuticas a serem empregadas, como o uso das estimulações cerebrais não-invasivas (NIBS, do inglês: *non-invasive brain stimulation*), nas quais levam em consideração a excitabilidade cortical, para escolha do melhor protocolo de estimulação (*i.e.* estimulação excitatória ou inibitória).

Os resultados apontam que o uso da NIBS excitatória a fim de induzir maior atividade no hemisfério lesado pode ser uma opção terapêutica independentemente do nível de comprometimento sensório-motor. Entretanto, a aplicação da NIBS inibitória sobre o hemisfério não lesado pode não ser aplicável para todos os pacientes. Mais estudos são necessários para investigar o papel do hemisfério não-lesado na recuperação sensório-motora de pacientes com diferentes níveis de comprometimento sensório-motor. Por fim, a NIBS pode ser utilizada como intervenção terapêutica para restaurar a assimetria-inter-hemisférica independentemente da cronicidade do paciente.

REFERÊNCIAS

ACKERLEY, S. J. et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. **Stroke**, v. 41, n. 7, p. 1568-1572, 2010. ISSN 0039-2499.

ARASAKI, K. et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. **J Neurol Sci**, v. 250, n. 1-2, p. 27-32, Dec 1 2006. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904126> >.

AWISZUS, F. On relative frequency estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 11, p. 2319-2320, 2012. ISSN 1388-2457.

BAKER, S. N. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. **J Physiol**, v. 589, n. Pt 23, p. 5603-12, Dec 1 2011. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878519> >.

BATTISTELLA, L. R.; DE BRITO, C. M. M. Classificação internacional de funcionalidade (CIF). **Acta Fisiátrica**, v. 9, n. 2, p. 98-101, 2002. ISSN 2317-0190.

BERGLUND, K.; FUGL-MEYER, A. R. Upper extremity function in hemiplegia. A cross-validation study of two assessment methods. **Scand J Rehabil Med**, v. 18, n. 4, p. 155-7, 1986. ISSN 0036-5505 (Print) 0036-5505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3810081> >.

BERNHARDT, J. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 5, p. 444-450, 2017. ISSN 1747-4930.

BERTOLUCCI, F.; CHISARI, C.; FREGNI, F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery. **Restor Neurol Neurosci**, v. 36, n. 1, p. 83-97, 2018. ISSN 1878-3627 (Electronic)

0922-6028 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439366> >.

BODDINGTON, L.; REYNOLDS, J. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 2, p. 214-222, 2017. ISSN 1935-861X.

BOROOJERDI, B.; DIEFENBACH, K.; FERBERT, A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. **J Neurol Sci**, v. 144, n. 1-2, p. 160-70, Dec 1996. ISSN 0022-510X (Print)

0022-510X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994119> >.

BRADNAM, L. V. et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 11, p. 2662-2671, 2011. ISSN 1460-2199.

BRADNAM, L. V. et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. **Cereb Cortex**, v. 22, n. 11, p. 2662-71, Nov 2012. ISSN 1460-2199 (Electronic)

1047-3211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139791> >.

BRADNAM, L. V.; STINEAR, C. M.; BYBLOW, W. D. Ipsilateral motor pathways after stroke: implications for non-invasive brain stimulation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 7, p. 184, 2013. ISSN 1662-5161.

BRUS-RAMER, M.; CARMEL, J. B.; MARTIN, J. H. Motor cortex bilateral motor representation depends on subcortical and interhemispheric interactions. **J Neurosci**, v. 29, n. 19, p. 6196-206, May 13 2009. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439597> >.

CALABRESI, P. et al. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. **Lancet Neurol**, v. 2, n. 10, p. 622-9, Oct 2003. ISSN 1474-4422 (Print)

1474-4422 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14505584> >.

CALEO, M. Plasticity of transcallosal pathways after stroke and their role in recovery. **J Physiol**, v. 596, n. 10, p. 1789-1790, May 15 2018. ISSN 1469-7793 (Electronic)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29577304> >.

CARDA, S.; CISARI, C.; INVERNIZZI, M. Sarcopenia or muscle modifications in neurologic diseases: a lexical or patophysiological difference? **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 49, n. 1, p. 119-30, Feb 2013. ISSN 1973-9095 (Electronic)

1973-9087 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575206> >.

CAREY, L. M.; MATYAS, T. A.; BAUM, C. Effects of Somatosensory Impairment on Participation After Stroke. **Am J Occup Ther**, v. 72, n. 3, p. 7203205100p1-7203205100p10, May/Jun 2018. ISSN 0272-9490 (Print)

0272-9490 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689179> >.

CAREY, L. M.; MATYAS, T. A.; OKE, L. E. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 74, n. 6, p. 602-11, Jun 1993. ISSN 0003-9993 (Print)

0003-9993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8503750> >.

CATALAN, M. J. et al. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. **Brain: a journal of neurology**, v. 121, n. 2, p. 253-264, 1998. ISSN 1460-2156.

CHAGAS, A. P. et al. Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals. **J Neurol Sci**, v. 390, p. 172-177, Jul 15 2018. ISSN 1878-5883 (Electronic)

0022-510X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801881> >.

CHEN, C. L. et al. Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, n. 4, p. 447-52, Apr 2000. ISSN 0003-9993 (Print)

0003-9993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768534> >.

CICINELLI, P. et al. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. **Stroke**, v. 34, n. 11, p. 2653-2658, 2003. ISSN 0039-2499.

CRAMER, S. C. et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. **Stroke**, v. 28, n. 12, p. 2518-2527, 1997. ISSN 0039-2499.

DE WEERDT, W.; HARRISON, M. Measuring recovery of arm-hand function in stroke patients: a comparison of the Brunnstrom-Fugl-Meyer test and the Action Research Arm test. **Physiotherapy Canada**, v. 37, n. 2, p. 65-70, 1985. ISSN 0300-0508.

DI LAZZARO, V.; ZIEMANN, U.; LEMON, R. N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. **Brain Stimul**, v. 1, n. 4, p. 345-62, Oct 2008. ISSN 1876-4754 (Electronic)

1876-4754 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633393> >.

DI PINO, G. et al. Invasive neural interfaces: the perspective of the surgeon. **J Surg Res**, v. 188, n. 1, p. 77-87, May 1 2014. ISSN 1095-8673 (Electronic)

0022-4804 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24433868> >.

DOBKIN, B. H.; CARMICHAEL, S. T. The specific requirements of neural repair trials for stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 30, n. 5, p. 470-478, 2016. ISSN 1545-9683.

DODD, K. C.; NAIR, V. A.; PRABHAKARAN, V. Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, p. 469, 2017. ISSN 1662-5161.

DOUGLAS, R. J.; MARTIN, K. A. Neuronal circuits of the neocortex. **Annu Rev Neurosci**, v. 27, p. 419-51, 2004. ISSN 0147-006X (Print)

0147-006X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217339> >.

DUNCAN, P. W.; LAI, S. M.; KEIGHLEY, J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. **Neuropharmacology**, v. 39, n. 5, p. 835-41, Mar 3 2000. ISSN 0028-3908 (Print)

0028-3908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699448> >.

DUQUE, J. et al. Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. **J Cogn Neurosci**, v. 19, n. 2, p. 204-13, Feb 2007. ISSN 0898-929X (Print)

0898-929X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280510> >.

ELKIN-FRANKSTON, S. et al. A novel approach for documenting phosphenes induced by transcranial magnetic stimulation. **J Vis Exp**, n. 38, Apr 1 2010. ISSN 1940-087X (Electronic)

1940-087X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360672> >.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2013. ISSN 1465-1858.

FEIGIN, V. L. et al. Measuring and reducing the stroke burden in New Zealand. **Int J Stroke**, v. 9, n. 1, p. 5, Jan 2014. ISSN 1747-4949 (Electronic)

1747-4930 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165358> >.

FEIGIN, V. L. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 9, p. 913-924, 2016. ISSN 1474-4422.

FERBERT, A. et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. **The Journal of physiology**, v. 453, n. 1, p. 525-546, 1992. ISSN 0022-3751.

FERBERT, A. et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. **J Physiol**, v. 453, p. 525-46, 1992. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464843> >.

FLEMING, M. K.; NEWHAM, D. J. Reliability of Transcallosal Inhibition in Healthy Adults. **Front Hum Neurosci**, v. 10, p. 681, 2016. ISSN 1662-5161 (Print)

1662-5161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28119588> >.

GANDEVIA, S.; BURKE, D. Does the nervous system depend on kinesthetic information to control natural limb movements? **Behavioral and Brain Sciences**, v. 15, p. 614-614, 1992. ISSN 0140-525X.

GANDOLFO, C. et al. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). **Journal of neurology**, v. 253, n. 5, p. 556-562, 2006. ISSN 0340-5354.

GIANG, K. W. et al. Twenty-year trends in long-term mortality risk in 17,149 survivors of ischemic stroke less than 55 years of age. **Stroke**, v. 44, n. 12, p. 3338-43, Dec 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085021> >.

GLADSTONE, D. J. et al. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. **Stroke**, v. 33, n. 8, p. 2123-36, Aug 2002. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154275> >.

GLADSTONE, D. J.; DANIELLS, C. J.; BLACK, S. E. The fugal-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 16, n. 3, p. 232-40, Sep 2002. ISSN 1545-9683 (Print)

1545-9683 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234086> >.

GREFKES, C.; FINK, G. R. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. **Brain**, v. 134, n. 5, p. 1264-1276, 2011. ISSN 1460-2156.

HACKETT, M. L.; ANDERSON, C. S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2296-301, Oct 2005. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179565> >.

HACKETT, M. L.; PICKLES, K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. **Int J Stroke**, v. 9, n. 8, p. 1017-25, Dec 2014. ISSN 1747-4949 (Electronic)

1747-4930 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117911> >.

HALBERTSMA, J. The ICIDH: health problems in a medical and social perspective. **Disability and rehabilitation**, v. 17, n. 3-4, p. 128-134, 1995. ISSN 0963-8288.

HAO, Z. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2013. ISSN 1465-1858.

HARRIS-LOVE, M. L.; HARRINGTON, R. M. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Upper Limb Motor Practice Poststroke: A Model for Selection of Cortical Site. **Front Neurol**, v. 8, p. 224, 2017. ISSN 1664-2295 (Print)

1664-2295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611727> >.

HARRIS, M. et al. Quadriceps muscle weakness following acute hemiplegic stroke. **Clinical Rehabilitation**, v. 15, n. 3, p. 274-281, 2001. ISSN 0269-2155.

HOVEY, C.; JALINOUS, R. The guide to magnetic stimulation. **Magstim Company Ltd July**, 2006.

HSU, W.-Y. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. **Stroke**, v. 43, n. 7, p. 1849-1857, 2012. ISSN 0039-2499.

HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 8, p. 708-712, 2006. ISSN 1474-4422.

JACQUIN-COURTOIS, S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome? **Ann Phys Rehabil Med**, v. 58, n. 4, p. 251-258, Sep 2015. ISSN 1877-0665 (Electronic)

1877-0657 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303954> >.

JAILLARD, A. et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. **Brain**, v. 128, n. 5, p. 1122-1138, 2005. ISSN 1460-2156.

JONES, T. A. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke. **Nat Rev Neurosci**, v. 18, n. 5, p. 267-280, May 2017. ISSN 1471-0048 (Electronic)

1471-003X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331232> >.

KABLY, B.; DREW, T. Corticoreticular pathways in the cat. I. Projection patterns and collaterization. **J Neurophysiol**, v. 80, n. 1, p. 389-405, Jul 1998. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9658059> >.

KALRA, L.; LANGHORNE, P. Facilitating recovery: evidence for organized stroke care. **J Rehabil Med**, v. 39, n. 2, p. 97-102, Mar 2007. ISSN 1650-1977 (Print)

1650-1977 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351689> >.

KAMMER, T. et al. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. **Exp Brain Res**, v. 160, n. 1, p. 118-28, Jan 2005. ISSN 0014-4819 (Print)

0014-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368086> >.

KANDEL, E. et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014. ISBN 8580554063.

KARNATH, H. O.; RORDEN, C. The anatomy of spatial neglect. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 6, p. 1010-7, May 2012. ISSN 1873-3514 (Electronic)

0028-3932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21756924> >.

KATAN, M.; LUFT, A. Global Burden of Stroke. **Semin Neurol**, v. 38, n. 2, p. 208-211, Apr 2018. ISSN 1098-9021 (Electronic)

0271-8235 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791947> >.

KEIZER, K.; KUYPERS, H. G. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). **Exp Brain Res**, v. 74, n. 2, p. 311-8, 1989. ISSN 0014-4819 (Print)

0014-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2924851> >.

KELLY-HAYES, M. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 12, n. 3, p. 119-26, May-Jun 2003. ISSN 1532-8511 (Electronic)

1052-3057 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903915> >.

KINSBOURNE, M. Mechanisms of hemispheric interaction in man. 1974.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, v. 52, p. 3-6, 1999. ISSN 0424-8155 (Print)

0424-8155 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970> >.

KLOMJA, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLEE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Ann Phys Rehabil Med**, v. 58, n. 4, p. 208-213, Sep 2015. ISSN 1877-0665 (Electronic)

1877-0657 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319963> >.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet Neurol**, v. 2, n. 3, p. 145-56, Mar 2003. ISSN 1474-4422 (Print)

1474-4422 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849236> >.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, v. 2, n. 3, p. 145-156, 2003. ISSN 1474-4422.

KOBAYASHI, M.; TOGUCHIDA, J.; OKA, M. Development of an artificial meniscus using polyvinyl alcohol-hydrogel for early return to, and continuance of, athletic life in sportspersons with severe meniscus injury. I: mechanical evaluation. **Knee**, v. 10, n. 1, p. 47-51, Mar 2003. ISSN 0968-0160 (Print)

0968-0160 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649026> >.

KORTEBEIN, P. et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. **JAMA**, v. 297, n. 16, p. 1772-4, Apr 25 2007. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456818> >.

KRUTKY, M. A.; PERREAULT, E. J. Motor cortical measures of use-dependent plasticity are graded from distal to proximal in the human upper limb. **J Neurophysiol**, v. 98, n. 6, p. 3230-41, Dec 2007. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942623> >.

KUBIS, N. Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery. **Frontiers in neural circuits**, v. 10, p. 56, 2016. ISSN 1662-5110.

LEE, J. et al. Alteration and Role of Interhemispheric and Intrahemispheric Connectivity in Motor Network After Stroke. **Brain topography**, v. 31, n. 4, p. 708-719, 2018. ISSN 0896-0267.

LEFAUCHEUR, J.-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 39, n. 1, p. 1-14, 2009. ISSN 0987-7053.

LEIRAS, R. et al. Processing afferent proprioceptive information at the main cuneate nucleus of anesthetized cats. **J Neurosci**, v. 30, n. 46, p. 15383-99, Nov 17 2010. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084595> >.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: (Ed.). **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**, 2004.

LEPAGE, J. F.; SAINT-AMOUR, D.; THEORET, H. EEG and neuronavigated single-pulse TMS in the study of the observation/execution matching system: are both techniques measuring the same process? **J Neurosci Methods**, v. 175, n. 1, p. 17-24, Oct 30 2008. ISSN 0165-0270 (Print)

0165-0270 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762214> >.

LEVIN, M. F. et al. Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis. **Exp Brain Res**, v. 143, n. 2, p. 171-80, Mar 2002. ISSN 0014-4819 (Print)

0014-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880893> >.

LEVIN, M. F.; PANTURIN, E. Sensorimotor integration for functional recovery and the Bobath approach. **Motor Control**, v. 15, n. 2, p. 285-301, 2011. ISSN 1087-1640.

LEVY, R. M. et al. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 30, n. 2, p. 107-19, Feb 2016. ISSN 1552-6844 (Electronic)

1545-9683 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748452> >.

LEWIS, G. N.; BYBLOW, W. D. Bimanual coordination dynamics in poststroke hemiparetics. **J Mot Behav**, v. 36, n. 2, p. 174-88, Jun 2004. ISSN 0022-2895 (Print) 0022-2895 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15130868> >.

LEYS, D. et al. Poststroke dementia. **Lancet Neurol**, v. 4, n. 11, p. 752-9, Nov 2005. ISSN 1474-4422 (Print) 1474-4422 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239182> >.

LINGENHOHL, K.; FRIAUF, E. Giant neurons in the caudal pontine reticular formation receive short latency acoustic input: an intracellular recording and HRP-study in the rat. **J Comp Neurol**, v. 325, n. 4, p. 473-92, Nov 22 1992. ISSN 0021-9967 (Print) 0021-9967 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281843> >.

LO, A. C. et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 19, p. 1772-1783, 2010. ISSN 0028-4793.

MATSUYAMA, K.; DREW, T. Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. II. Walking on an inclined plane. **J Neurophysiol**, v. 84, n. 5, p. 2257-76, Nov 2000. ISSN 0022-3077 (Print) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11067970> >.

MCCAMBRIDGE, A. B.; STINEAR, J. W.; BYBLOW, W. D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 1, p. 42-50, 2018. ISSN 1388-2457.

MCCOMAS, A. J. Human neuromuscular adaptations that accompany changes in activity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 26, n. 12, p. 1498-509, Dec 1994. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869885> >.

MCCREA, P. H.; ENG, J. J.; HODGSON, A. J. Saturated muscle activation contributes to compensatory reaching strategies after stroke. **J Neurophysiol**, v. 94, n. 5, p. 2999-3008, Nov 2005. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014786> >.

MCDONNELL, M. N.; STINEAR, C. M. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. **Brain Stimul**, v. 10, n. 4, p. 721-734, Jul - Aug 2017. ISSN 1876-4754 (Electronic)

1876-4754 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385535> >.

MEYER, B. U. et al. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. **Brain**, v. 118 (Pt 2), p. 429-40, Apr 1995. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735884> >.

MICHAELSEN, S. M. et al. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. **Stroke**, v. 32, n. 8, p. 1875-83, Aug 2001. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11486120> >.

MORT, D. J. et al. The anatomy of visual neglect. **Brain**, v. 126, n. Pt 9, p. 1986-97, Sep 2003. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821519> >.

NATHAN, P. W.; SMITH, M. C. Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge. **Brain**, v. 78, n. 2, p. 248-303, 1955. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13239911> >.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. **Brain stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206-223, 2008. ISSN 1935-861X.

NOWAK, D. A. The impact of stroke on the performance of grasping: usefulness of kinetic and kinematic motion analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 32, n. 8, p. 1439-50, Oct 2008. ISSN 0149-7634 (Print)

0149-7634 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18582943> >.

NOWAK, D. A. et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 23, n. 7, p. 641-56, Sep 2009. ISSN 1545-9683 (Print)

1545-9683 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531606> >.

NOWAK, D. A. et al. Interhemispheric transfer of predictive force control during grasping in cerebellar disorders. **Cerebellum**, v. 8, n. 2, p. 108-15, Jun 2009. ISSN 1473-4230 (Electronic)

1473-4222 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052829> >.

OLNEY, S. J.; RICHARDS, C. Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics. **Gait & posture**, v. 4, n. 2, p. 136-148, 1996. ISSN 0966-6362.

PASCUAL-LEONE, A. et al. **Handbook of transcranial magnetic stimulation**. Arnold, 2002. ISBN 0340720093.

PETERSON, B. W.; ABZUG, C. Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. **J Neurophysiol**, v. 38, n. 6, p. 1421-35, Nov 1975. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1221080> >.

POMPEIANO, O. et al. Convergence and interaction of neck and macular vestibular inputs on reticulospinal neurons. **Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. 111-28, May 1984. ISSN 0306-4522 (Print)

0306-4522 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6611516> >.

ROERDINK, M. et al. On the relative contribution of the paretic leg to the control of posture after stroke. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 23, n. 3, p. 267-74, Mar-Apr 2009. ISSN 1545-9683 (Print)

1545-9683 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074685> >.

ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2008-2039, 2009. ISSN 1388-2457.

ROSSO, C.; LAMY, J. C. Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke? **Front Neurol**, v. 9, p. 1020, 2018. ISSN 1664-2295 (Print)

1664-2295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30555404> >.

SALTER, K. et al. Issues for selection of outcome measures in stroke rehabilitation: ICF Body Functions. **Disabil Rehabil**, v. 27, n. 4, p. 191-207, Feb 18 2005. ISSN 0963-8288 (Print)

0963-8288 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824050> >.

SAÚDE, M. D. Dados epidemiológicos. Brasil. 2007. Disponível em: < http://www.sus20anos.saude.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=547%3Aestudo-aponta-o-perfil-da-mortalidade-do-brasileiro&catid=1%3Anacionais&Itemid=34 >. Acesso em: 03/01.

SCHERBAKOV, N.; DIRNAGL, U.; DOEHNER, W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. **Stroke**, v. 42, n. 12, p. 3646-50, Dec 2011. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960580> >.

SCHERBAKOV, N. et al. Stroke induced Sarcopenia: muscle wasting and disability after stroke. **Int J Cardiol**, v. 170, n. 2, p. 89-94, Dec 10 2013. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231058> >.

SCHLAUG, G.; RENG, V.; NAIR, D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. **Archives of neurology**, v. 65, n. 12, p. 1571-1576, 2008. ISSN 0003-9942.

SEO, H. Y. et al. Changes in Intracortical Excitability of Affected and Unaffected Hemispheres After Stroke Evaluated by Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 42, n. 4, p. 495, 2018.

SHAIKH, T. et al. Arm-trunk coordination for beyond-the-reach movements in adults with stroke. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 28, n. 4, p. 355-66, May 2014. ISSN 1552-6844 (Electronic) 1545-9683 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270057> >.

SIMIS, M. et al. Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 46, n. 1, p. 53-61, 2016. ISSN 0987-7053.

SOLODKIN, A. et al. Lateralization of motor circuits and handedness during finger movements. **European Journal of Neurology**, v. 8, n. 5, p. 425-434, 2001. ISSN 1351-5101.

SOMMERFELD, D. K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. **Stroke**, v. 35, n. 1, p. 134-9, Jan 2004. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684785> >.

STENNEKEN, P. et al. The effect of sensory feedback on the timing of movements: evidence from deafferented patients. **Brain Res**, v. 1084, n. 1, p. 123-31, Apr 21 2006. ISSN 0006-8993 (Print)

0006-8993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564509> >.

STEWART, J. C. et al. Role of corpus callosum integrity in arm function differs based on motor severity after stroke. **Neuroimage Clin**, v. 14, p. 641-647, 2017. ISSN 2213-1582 (Electronic)

2213-1582 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28348955> >.

SWENSON, R. S. Review of clinical and functional neuroscience. **Dartmouth Medical School. Retrieved November**, v. 18, p. 2012, 2006.

TAKAKUSAKI, K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1483-91, Sep 15 2013. ISSN 1531-8257 (Electronic)

0885-3185 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132836> >.

TAKEUCHI, N. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. **Stroke**, v. 36, n. 12, p. 2681-2686, 2005. ISSN 0039-2499.

TAKEUCHI, N.; OOUCHIDA, Y.; IZUMI, S.-I. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. **Neural plasticity**, v. 2012, 2012. ISSN 2090-5904.

THEILIG, S. et al. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? **Experimental neurology**, v. 230, n. 1, p. 149-155, 2011. ISSN 0014-4886.

VALERO-CABRÉ, A. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 83, p. 381-404, 2017. ISSN 0149-7634.

VAN DER LEE, J. H. et al. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. **Stroke**, v. 30, n. 11, p. 2369-75, Nov 1999. ISSN 0039-2499 (Print)

0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548673> >.

VELDEMA, J.; BÖSL, K.; NOWAK, D. A. Cortico-spinal excitability and hand motor recovery in stroke: a longitudinal study. **Journal of neurology**, v. 265, n. 5, p. 1071-1078, 2018. ISSN 0340-5354.

WAGNER, T. et al. Transcranial magnetic stimulation and stroke: a computer-based human model study. **Neuroimage**, v. 30, n. 3, p. 857-70, Apr 15 2006. ISSN 1053-8119 (Print)

1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473528> >.

WAGNER, T. et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. **Neuroimage**, v. 35, n. 3, p. 1113-24, Apr 15 2007. ISSN 1053-8119 (Print)

1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337213> >.

WARD, N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. **J Physiol**, v. 589, n. Pt 23, p. 5625-32, Dec 1 2011. ISSN 1469-7793 (Electronic)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22063630> >.

WEBSTER, B. R.; CELNIK, P. A.; COHEN, L. G. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. **NeuroRx**, v. 3, n. 4, p. 474-481, 2006. ISSN 1545-5343.

WILLIAMS, P. E. et al. The importance of stretch and contractile activity in the prevention of connective tissue accumulation in muscle. **J Anat**, v. 158, p. 109-14, Jun 1988. ISSN 0021-8782 (Print)

0021-8782 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3225214> >.

WILLIAMS, P. E.; GOLDSPIK, G. Connective tissue changes in immobilised muscle. **J Anat**, v. 138 (Pt 2), p. 343-50, Mar 1984. ISSN 0021-8782 (Print)

0021-8782 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6715254> >.

WINSTEIN, C. J. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 47, n. 6, p. e98-e169, 2016. ISSN 0039-2499.

WOLF, S. L. et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. **Jama**, v. 296, n. 17, p. 2095-2104, 2006. ISSN 0098-7484.

WOODBURY, M. L. et al. Rasch analysis staging methodology to classify upper extremity movement impairment after stroke. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 94, n. 8, p. 1527-33, Aug 2013. ISSN 1532-821X (Electronic)

0003-9993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529144> >.

WOYTOWICZ, E. J. et al. Determining Levels of Upper Extremity Movement Impairment by Applying a Cluster Analysis to the Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity in Chronic Stroke. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 98, n. 3, p. 456-462, Mar 2017. ISSN 1532-821X (Electronic)

0003-9993 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27519928> >.

WULSIN, L. et al. Comparison of two depression measures for predicting stroke outcomes. **J Psychosom Res**, v. 72, n. 3, p. 175-9, Mar 2012. ISSN 1879-1360 (Electronic)

0022-3999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325695> >.

XU, H. et al. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e84729, 2014. ISSN 1932-6203.

YOUNG, R. R. Spasticity: a review. **Neurology**, v. 44, n. 11 Suppl 9, p. S12-20, Nov 1994. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7970006> >.

ZIEMANN, U. et al. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 40, n. 3, p. 367-378, 1996. ISSN 0364-5134.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “**Análise da atividade inter-hemisférica e função motora de membro superior parético de pacientes pós-AVC: um estudo transversal**”, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Marina de Freitas Berenguer, Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, 173, Cidade Universitária – Recife/PE, CEP: 50.740-560/ **telefone:** (81) 2126-7579/ **(81) 99745-6028, e-mail:** marinaberenguer@hotmail.com

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Adriana Baltar do Rego Maciel, Sérgio Henrique de Souza Rocha. Telefones para contato: (81) 991929-6401, (81) 99770-8502 e está sob a orientação de Kátia Karina do Monte-Silva; Telefone: (81) 2126-7579; e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Descrição da pesquisa: O AVC ou derrame é uma doença que acomete grande parte da população, este estudo tem como objetivo avaliar indivíduos saudáveis para comparar aos pacientes de derrame. Para isso, neste estudo serão realizadas avaliações que objetivam investigar a atividade cerebral. O (a) senhor (a) será avaliado por exames e testes simples e práticos. Para a avaliação utilizando a, você estará sentado confortavelmente em uma cadeira e será posicionada um equipamento na sua cabeça. Essa avaliação será realizada para os dois lados da cabeça (hemisférios cerebrais). Esta avaliação tem duração média total de 30 minutos. Em seguida, será realizado o teste para avaliar a atividade do cérebro (EEG), para isso, você estará sentado confortavelmente em uma cadeira, serão posicionados fios sobre o seu couro cabeludo, este procedimento terá duração média total de 15 minutos. O objetivo geral deste estudo será de analisar como está atividade cerebral de indivíduos saudáveis em comparação à em pacientes pós-AVC. O (a) senhor (a) receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de uma sessão de avaliação.

Você será convidado a comparecer uma vez ao Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) no departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. A duração da sessão será em média de 50 minutos. As avaliações a serem realizadas objetivam analisar e estudar a atividade cerebral do indivíduo saudável, através de técnicas e exames não invasivos e seguros. Todas as avaliações já foram utilizadas anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles, além disso, serão realizadas por pesquisadores e profissionais capacitados.

RISCOS: O (a) senhor (a) poderá experimentar dor na cabeça ou no pescoço, sensação de formigamento, durante o uso do equipamento, porém são efeitos raros. No caso de acontecer algum efeito citado, o voluntário terá atendimento imediato de profissionais de saúde capacitados com informação e atendimento de primeiros socorros.

BENEFÍCIOS: O (a) senhor (a) será beneficiado em realizar testes e exame que investiga e fornece valores numéricos sobre a atividade cerebral do indivíduo. Além de estar beneficiando o conhecimento científico das técnicas empregadas para o tratamento desta patologia.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como fichas de triagem e de cada sessão experimental, fotos e filmagens ficarão armazenados em pasta de arquivo e em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora Kátia Karina do Monte-Silva, no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco cujo endereço: Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, 173, Cidade Universitário – Recife/PE, CEP: 50.740-560, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

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 de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “**Análise da atividade inter-hemisférica e função motora de membro superior parético de pacientes pós-AVC: um estudo transversal**”, 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 o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL - INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY OF THE MOTOR CORTEX EXCITABILITY IN STROKE: RELATIONSHIP WITH SENSORY-MOTOR IMPAIRMENT AND INJURY CHRONICITY.

Authors: Marina Berenguer-Rocha¹, Adriana Baltar¹, Sérgio Rocha¹, Livia Shirahige¹,
Rodrigo Brito¹, Kátia Monte-Silva^{1*}

Affiliation: ¹ Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

* Corresponding author: Katia Monte-Silva; Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco. PHONE: +55 81-2126 7579.

Email: monte.silvakk@gmail.com.

Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity

Berenguer-Rocha, M¹ | Baltar, A¹ | Rocha, S¹ | Shirahige, L¹ | Brito, R.¹ | Monte-Silva, K^{1*}

¹Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco

Abstract

OBJECTIVE: to compare the interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability of chronic stroke patients with healthy and to observe if the magnitude of this asymmetry is related to sensory-motor impairment and to stroke chronicity. **METHODS:** this cross-sectional study was performed with chronic stroke and self-reported healthy, aged and sex-matched with stroke patients. The interhemispheric asymmetry index was calculated by the difference of the rest motor threshold (rMT) of the brain hemispheres. The rMT was assessed by transcranial magnetic stimulation over the cortical representation of the first dorsal interosseous muscle. To investigate the relationship of the asymmetry with sensory-motor impairment and injury chronicity, the stroke patients were grouped according to the level of sensory-motor impairment (mild/moderate; moderate/severe and severe) and into different chronicity stages (>3 to 12; 13 to 24; 25 to 60 and >60 months since stroke). **RESULTS:** fifty-six chronic stroke and twenty-six healthy were included. Higher interhemispheric asymmetry was found in stroke patients (mean:27.1±20.9) when compared to healthy (mean:4.9±4.7). The asymmetry was higher in patients with moderate/severe (mean:35.4±20.4) and severe (mean:32.9±22.7) impairment. No difference was found between patients with mild/moderate impairment (mean:15.5±12.5) and healthy. There were no differences of the interhemispheric asymmetry between patients with different times since stroke (>3-12 months, mean: 32±18.1; >13-24, mean:20.7±16.2; >25-60 months, mean:29.6±18.1; >60 months, mean:25.9±17.5). **CONCLUSION:** stroke patients showed higher interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability when compared to healthy and the magnitude of this asymmetry seems to be correlated with the severity of sensory-motor impairment, but not with stroke chronicity.

Significance: (i) Higher interhemispheric asymmetry were found in stroke patients with greatest sensory-motor impairment (ii) the level of sensory-motor impairment could guide the application of non-invasive brain stimulation therapies in chronic stroke patients.

Keywords: interhemispheric asymmetry; corticospinal excitability; sensory-motor function; sensory-motor impairment; chronic post-stroke.

Highlights

- Higher interhemispheric asymmetry in stroke patients is related to with sensory-motor impairment.
- the role of the affected motor cortex on higher interhemispheric asymmetry is not dependent on sensory-motor severity of stroke patients.
- the role of the unaffected motor cortex on higher interhemispheric asymmetry is related to sensory-motor severity of stroke patients.
- The stroke chronicity does not influence the interhemispheric asymmetry.

Funding sources: Marina Berenguer was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1473-4.08/16), Brazil. Adriana Baltar was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Sérgio Rocha was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1649-4.08/13). Livia Shirahige is supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1548-4.01/16). Monte-Silva K is supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (308291/2015-8), Brazil.

INTRODUCTION

Stroke is currently the second leading cause of death worldwide (Feigin, Roth et al. 2016, Katan and Luft 2018). Of those who survive, many have an incomplete recovery and suffer of any sensory-motor impairment (Kelly-Hayes, Beiser et al. 2003). Stroke recovery is dependent on structural and functional reorganization of cerebral networks (Ward 2011). Understanding how the central nervous system (CNS) reorganizes itself after stroke could help promote greater recovery.

Although typically unilateral, stroke induces functional asymmetry between hemispheres, with a relative reduction of neural excitability on the affected hemisphere and a supposed increase on the unaffected (Takeuchi, Chuma et al. 2005, Nowak, Grefkes et al. 2009). This abnormal interhemispheric asymmetry of the motor cortex activity is the hypothetical model underlying non-invasive brain stimulation (NIBS) therapies (Hummel and Cohen 2006, Schlaug, Renga et al. 2008, Elsner, Kugler et al. 2013, Hao, Wang et al. 2013, Harris-Love and Harrington 2017). According to the interhemispheric competition theory, damage to one hemisphere results in increased inhibition of the affected hemisphere by the unaffected hemisphere. This phenomenon of maladaptive reorganization could hamper the process of recovery (Nowak, Hufnagel et al. 2009, Grefkes and Fink 2011). Reduction of the interhemispheric imbalance by suppressing the excitability of the unaffected hemisphere and/or increasing the excitability of the lesioned hemisphere through NIBS seems to result in improved motor function of the paretic limbs (Hummel and Cohen 2006, Nowak, Grefkes et al. 2009, Plow, Sankarasubramanian et al. 2016, Sebastianelli, Versace et al. 2017). However, it has been pointed out that the normalization of the interhemispheric imbalance may be a too simplified approach to fit for all stroke patients (Ackerley, Stinear et al. 2010, Theilig, Podubecka et al. 2011, Bradnam, Stinear et al. 2012, Bradnam, Stinear et al. 2013).

Based on the vicariation theory and in opposite to the interhemispheric competition theory, the interhemispheric asymmetry can also represent an adaptive phenomenon (Jaillard, Martin et al. 2005). The vicariation theory assumes that damaged areas are substituted by residual networks within both hemispheres. Thus, the remapping of functional representation from lesioned areas onto homologous areas within the non-lesioned hemisphere, which causes an increased activity in the non-lesioned motor cortex and a greater interhemispheric asymmetry, would contribute to stroke recovery (Lewis and Byblow 2004, Harris-Love and Harrington 2017, McCambridge, Stinear et al. 2018). Faced with these opposite theories of CNS reorganization after stroke, the study of the interhemispheric asymmetry could provide insights into the best NIBS interventions for an individual patient.

Factors that determine brain reorganization after stroke remain unknown. Previous studies reveal that the pattern of remodeling in each hemisphere is related to sensory-motor impairment (Bradnam, Stinear et al. 2012, Stewart, Dewanjee et al. 2017, Veldema, Bösl et al. 2018). Recently, Veldema, Bösl et al. (2018) found that severe hand motor impairment was associated with suppressed motor cortex excitability within the affected hemisphere and with a greater interhemispheric imbalance in favor of the contralesional hemisphere. In contrast, mild hand motor impairment was associated with a greater interhemispheric imbalance in favor of the affected hemisphere. Furthermore, stroke chronicity seem also to influence the inter-hemisphere activity (Xu, Qin et al. 2014). Xu, Qin et al. (2014) demonstrated a reduction in the functional connectivity between primary sensorimotor cortexes immediately after stroke onset and an increased intra-hemispheric connectivity at one year post-stroke, suggesting a relationship of the interhemispheric activity with injury chronicity.

Our healthy-controlled study aimed to elucidate if the magnitude of the interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability of chronic stroke patients is

correlated with the severity of sensory-motor impairment and with stroke chronicity. In the future, analyses of the asymmetry might be an important marker to guide NIBS treatment based on the individual network reorganization after stroke.

MATERIALS AND METHODS

Experimental design

Volunteers were recruited via advertisements on the university website and flyers sent to hospitals and physiotherapy outpatient clinics. All gave written informed consent prior to participation. This cross-sectional study was approved by the local ethics committee and performed from October 2017 to December 2018.

Firstly, we compared the interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability of chronic stroke patients to healthy controls. Secondly, the analysis of the asymmetry was performed based on the level of sensory-motor impairment and damage chronicity.

Participants

Stroke patients were selected following criteria: diagnosis of ischemic or haemorrhagic stroke, onset > 3 months (chronic phase) and aged from 18 to 75 years. Patients were excluded if: had any contraindication to TMS (Rossi, Hallett et al. 2009), any upper limb peripheral lesion, ≤ 18 points in the mini mental state examination (MMSE), changed any medications during the study or three months before it, and made use of botulinum toxin at less than six months. Self-reported healthy volunteers, aged and sex-matched, were also included in the study.

Patients were classified into three groups according to cutoff scores of Fugl–Meyer assessment of the Upper Extremity (FMA-UE) with a maximum score of 66 (Woytowicz, Rietschel et al. 2017): mild/moderate (66 to 35 FMA-UE), moderate/severe (34 to 16) and

severe (<15). For the analysis of relationship of the interhemispheric asymmetry with damage chronicity, patients were classified into different chronicity stages (>3 to 12; 13 to 24; 25 to 60 and >60months since stroke).

Measurement of the interhemispheric asymmetry of the cortical electrical

Single-pulse TMS was delivered over hotspot of the first dorsal interosseous muscle (FDI) in both hemispheres. A figure-of-eight magnetic coil connected to magnetic stimulator (NEUROSOFT-Neuro-MS, Russian) was held tangentially to the skull at an angle of 45 from midline. The hotspot was defining as the site where stimulation resulted consistently in the largest motor evoked potentials (MEPs). The MEPs were recorded from FDI muscle and amplified and bandpass-filtered at 2 kHz. All data were digitized at an analog-to-digital rate of 5 kHz and further relayed into a laboratory computer using the Neuro-MEP-Micro software (Neurosoft Company, Russian). The rest motor threshold (rMT) was defined as the minimal intensity of stimulator required to elicit MEPs of more than 50 μ V and was determined over right and left hemisphere using the *software Motor Threshold Assessment Tool* (version 2.0, available at:<http://clinicalresearcher.org/software.html>). When MEPs were absent in the paretic hand of stroke patients, 100% of stimulator intensity was considered as rMT. MEP were considered absent if no response higher than 50 μ V could be obtained after stimuli at 100% intensity. Indexes of interhemispheric asymmetry were calculated as the difference between values obtained from the right and left hemispheres.

Statistical analysis

Initially, the Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the data normality. We performed descriptive analyses to present the characteristics of the volunteers. To evaluate

differences between the groups regarding their characteristics, Chi-square, Independent sample test-t, and Mann-Whitney were employed for categorical, normal continuous and non-normal continuous variables, respectively.

The variables that assumed normal distribution were analysed through the ANOVA one-way for analysis involved more than two comparison and the independent sample test-t for comparison with two arms. For the non-normal variables, the Kruskal-Wallis test (more than two comparison arms) or Mann-Whitney (two comparison arms) were used for the intergroup analysis. The Friedman test (more than two comparison arms) or Wilcoxon (comparison arms) were employed in the intragroup analysis. The significance level was set at $\alpha = 5\%$. Analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 for windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

RESULTS

The desired sizes for comparison between healthy controls and stroke patients were 14 subjects per group based on a power analysis with a power of 80%, $\alpha = .05$. For this estimation, we used the data from a pilot sample of 10 patients for each population using the asymmetry index.

Figure 1 and table 1 show the flow diagram of the volunteers and characteristics of groups, respectively.

(ADD FIGURE 1)

(ADD TABLE 1)

We observed higher interhemispheric asymmetry in stroke patients (mean: 27.1 ± 20.9) when compared to healthy controls (mean: 4.9 ± 4.7) (Figure 2). In the comparisons with chronic stroke patients with different sensory-motor impairment (Figure 3), the results demonstrated that the asymmetry was higher in the patients with moderate/severe (mean: 32.9 ± 22.7) and severe (mean: 35.4 ± 20.4) impairment when compared to healthy. No difference in the interhemispheric asymmetry between patients with mild/moderate impairment (mean: 15.5 ± 12.5) and healthy subjects was found ($p=0.34$).

(ADD FIGURE 2)

(ADD FIGURE 3)

In the analysis between hemispheres (Figure 4), we found a reduction of the motor cortex excitability (higher rTM value) in the affected hemisphere when compared to the unaffected for stroke patients with mild/moderate, severe/moderate and severe sensory-motor impairment. An increased motor cortex excitability in the unaffected hemisphere of patients with moderate/severe impairment was observed when compared to dominant hemisphere of healthy controls. It was seen that the excitability of the affected hemisphere in patients with moderate/severe and severe impairment is higher than the excitability of the dominant hemisphere of healthy subjects.

(ADD FIGURE 4)

Although different to healthy controls, there were no differences of the interhemispheric asymmetry between patients with different times since stroke (>3-12months, mean: 32 ± 18.1 ; >13-24, mean: 20.7 ± 16.2 ; >25-60 months, mean: 29.6 ± 18.1 ; >60 months, mean: 25.9 ± 17.5).

(ADD FIGURE 5)

DISCUSSION

Our results demonstrated that the magnitude of the interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability is related to the severity of sensory-motor impairment, but not with stroke chronicity.

Compared to healthy controls, we found an increased interhemispheric asymmetry of the motor cortex activity in chronic stroke patients. This finding is in line with previous studies that reported different bilateral cortical activity in stroke patients (Luft, McCombe-Waller et al. 2004, Grefkes and Ward 2014). In the healthy brain, activity in the motor cortex of both hemispheres is balanced due to mutual inhibitory control through the transcallosal pathways (Nowak, Grefkes et al. 2009, Boddington and Reynolds 2017). Following a stroke, this balance of transcallosal inhibitory circuits between the motor areas in both hemispheres becomes unequal (Kubis 2016).

Interhemispheric asymmetry and sensory-motor impairment

Level of sensory-motor impairment seems to be an important factor in determining the role of interhemispheric connections after stroke (Webster, Celnik et al. 2006, Bradnam, Stinear et al. 2012, Stewart, Dewanjee et al. 2017, Bertolucci, Chisari et al. 2018). However, as far as we know, no studies have examined whether the magnitude of the interhemispheric asymmetry differs based on sensory-motor severity of chronic stroke patients. We demonstrated that higher interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability was found in stroke patients with greatest sensory-motor impairment.

The NIBS can influence the interhemispheric asymmetry by increasing or decreasing the excitability in both hemispheres (affected and unaffected). By analyzing the excitability of

each hemisphere, we provide a better understanding of how motor severity is related with the individual activity of the affected and unaffected hemisphere.

Independent on level of sensory-motor impairment, our results confirm that the increased interhemispheric asymmetry in higher levels of sensory-motor impairment (severe and severe/moderate) is caused primarily due to the affected hemisphere hypoactivity. In line with our findings, recently, a systematic review showed that rMT in stroke patients is higher in the affected hemisphere compared to the unaffected hemisphere, as well as to healthy volunteers (McDonnell and Stinear 2017). The role of the affected hemisphere in increasing the asymmetry is well known. After stroke, a portion of central nervous system is injured resulting in a decreased activity of the affected hemisphere positively correlated to deficits of cerebral function (Nowak, Grefkes et al. 2009). Indeed, previous studies showed that the increased interhemispheric asymmetry after stroke is caused primarily due to the affected hemisphere hypoactivity (McDonnell and Stinear 2017, Veldema, Bösl et al. 2018). Reactivation of neural activity of the affected motor cortex, a target of excitatory NIBS, commonly correlates with good motor recovery (Khedr, Ahmed et al. 2005, Khedr, Shawky et al. 2013, Allman, Amadi et al. 2016)

On the other hand, the implication of activations within the unaffected hemisphere is still under debate (Dodd, Nair et al. 2017, McDonnell and Stinear 2017). According to the theories of functional recovery, a supposed increased activity of the unaffected hemisphere would be caused by a decreased transcallosal inhibition from the affected hemisphere (interhemispheric competition theory; (Nowak, Grefkes et al. 2009)) or by a neural remapping from lesioned areas onto contralesional homologous areas (vicariation theory; (Levy, Nichols et al. 2001)). NIBS-induced inhibition of the unaffected hemisphere can lead to performance decrements in tasks performed with the paretic hand (Bradnam, Stinear et al. 2011). Also,

studies pointed out that up-regulation of the contralesional cortical excitability benefits patients with severe sensory-motor impairment (McCambridge, Stinear et al. 2018), suggesting that the increased unaffected excitability after stroke may represent a motor severity-dependent adaptation.

As expected, our results showed that the role of unaffected hemisphere in the interhemispheric asymmetry seems to be related to sensory-motor severity. It has been suggested that greater damage is associated with an increased amount of over-activity within unaffected hemisphere (Stinear, Barber et al. 2006, Ward, Newton et al. 2007). Since previous studies using magnetic resonance imaging correlated the lesion volume with motor impairment in chronic stroke (Zhu, Lindenberg et al. 2010, Feng, Wang et al. 2015), we hypothesized to observe an over-activity of the unaffected hemisphere in patients with more-severe sensory-motor impairment which would probably represent vicarious activity of the unaffected hemisphere, suggesting adaptative reorganization (Di Pino, Pellegrino et al. 2014). On the other hand, we expected to observe also an over-activity of the unaffected hemisphere in patients with more-mild impairment. In this situation, we speculated that the over-activity of unaffected hemisphere would be related to a maladaptative neural reorganization. Evidence supporting this notion comes from transcranial direct current stimulation (tDCS) that showed that inhibitory stimulation on the contralesional motor cortex may be beneficial for patients with mild impairment (Kim, Lim et al. 2010, Bradnam, Stinear et al. 2012), and contraindicated for patients with moderate to severe impairment (Bradnam, Stinear et al. 2012). However, strangely, our findings revealed that when compared healthy controls, the motor cortex excitability of the unaffected hemisphere is increased in patients with moderate/severe impairment, but not in patients with more mild and severe impairment. A more likely explanation is that a heterogeneity of lesion location distribution (cortical, subcortical or

cortico-subcortical) within our severity-groups has somehow interfered in our results. Indeed, greater impairment was associated with the increased contralesional motor cortex excitability for patients with subcortical lesion, but not for lesions involving motor cortex (Thickbroom, Cortes et al. 2015). Given that we did not control the lesion location distribution in our sensory-motor impairment groups, our finding pointed out for the over-activity of the unaffected hemisphere only in moderate/severe impairment patients could be clinically meaningless and should be interpreted with caution.

Taken together, our findings strongly pointed out that the NBIS-induced upregulation of the affected hemisphere should be a therapeutic option in chronic stroke independently on the individual level of sensory-motor impairment. However, the downregulation of the unaffected hemisphere may not be a goal for all stroke patients. Further studies are still necessary to establish the significance of the over-activity of the unaffected motor cortex for motor recovery in chronic stroke patients with different level of motor impairment.

Interhemispheric asymmetry and stroke chronicity

As far as we know, our study is the first to investigate whether the interhemispheric asymmetry is related to time since onset in chronic phase after stroke. Here, we failed in demonstrating changes of the asymmetry of the motor cortex excitability in stroke patients according to different time-courses after stroke.

A multi-center individual data analysis study showed that patients with different time since onset after stroke had distinct levels of motor cortex excitability (Simis, Di Lazzaro et al. 2016). However, the authors suggested that the changes of the excitability which happened over time may be related to the severity of the motor deficit and to motor recovery. Indeed, in a study

of functional connectivity with stroke patients, Xu, Qin et al. (2014) demonstrated that compared with healthy controls, the connectivity between the affected and unaffected hemisphere was initially decreased, then gradually increased, and finally restored to the normal level 1 year later (Xu, Qin et al. 2014). At first sight, this result seems to indicate a relationship of the interhemispheric activity with injury chronicity. However, given the dynamic change in the interhemispheric connections in the Xu' study were also positively correlated with motor recovery, it possible that these changes are associated with the improvement of motor function, and not with time since onset, which is in line with our findings.

To sum up, our results indicate that there are no changes in the interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in chronic patients over time suggesting that the use of NIBS for restoring the interhemispheric asymmetry could be applied independently on the patient chronicity.

Limitation

Some limitations of this study should be mentioned and possibly addressed in future studies. First, even at the stimulator output maximum (100%), rMT of the affected hemisphere in severe and moderate/severe patients was often unable. Although similar to previous studies (Rosso and Lamy 2018, Veldema, Bösl et al. 2018), the intensity of 100% of stimulator output adopted in the absence of MEP may have underestimated the magnitude of the interhemispheric asymmetry and limited our results. Our study is also limited by the lack of a group with patients purely mild (54 to 66 total FMA-UE score, according to Woytowicz, Rietschel et al. (2017)). Due to small number of patients with mild sensory-motor impairment (n=4), we included them into mild/moderate group. This might somehow influenced the lack of difference of the interhemispheric asymmetry between patients with mild/moderate impairment and healthy controls. Further research are required to investigate these issues. For our study, we cannot

exclude the possibility that factors as lesion location, hemisphere of stroke, previous stroke, and other may have influenced the results. However, in a previous study, we observed that the measure of the interhemispheric asymmetry is less influenced by subject characteristic (Chagas, Monteiro et al. 2018). Finally, the lack of patients in acute and subacute phase in our study could have masked the influence of chronicity on the interhemispheric asymmetry.

CONCLUSIONS

Our results suggest that higher interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability is related to greater sensory-motor impairment, but not to time since onset. Moreover, the findings confirm that the interhemispheric asymmetry after stroke is caused primarily due to the affected hemisphere hypoactivity and seem not depend on sensory-motor impairment. In contrast, the role of unaffected motor cortex on higher interhemispheric asymmetry is still uncertain, but seem to be related to sensory-motor severity.

ACKNOWLEDGEMENTS

Ethics Committee approval: University Research Ethics Committee. Informed consent: written informed consent was obtained from all patients.

Marina Berenguer was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1473-4.08/16), Brazil. Adriana Baltar was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Sérgio Rocha was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1649-4.08/13). Lívia Shirahige is supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1548-

4.01/16). Monte-Silva K is supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (308291/2015-8), Brazil.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors report no conflicts of interest.

FUNDING

None of the authors has a financial and proprietary interest in any material or method mentioned and there is no public or private support.

REFERENCES

- Ackerley, S. J., C. M. Stinear, P. A. Barber and W. D. Byblow (2010). "Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke." *Stroke* **41**(7): 1568-1572.
- Allman, C., U. Amadi, A. M. Winkler, L. Wilkins, N. Filippini, U. Kischka, C. J. Stagg and H. Johansen-Berg (2016). "Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke." *Science translational medicine* **8**(330): 330re331-330re331.
- Bertolucci, F., C. Chisari and F. Fregni (2018). "The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery." *Restor Neurol Neurosci* **36**(1): 83-97.
- Boddington, L. and J. Reynolds (2017). "Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation." *Brain Stimulation* **10**(2): 214-222.
- Bradnam, L. V., C. M. Stinear, P. A. Barber and W. D. Byblow (2012). "Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke." *Cereb Cortex* **22**(11): 2662-2671.
- Bradnam, L. V., C. M. Stinear and W. D. Byblow (2011). "Cathodal transcranial direct current stimulation suppresses ipsilateral projections to presumed propriospinal neurons of the proximal upper limb." *J Neurophysiol* **105**(5): 2582-2589.
- Bradnam, L. V., C. M. Stinear and W. D. Byblow (2013). "Ipsilateral motor pathways after stroke: implications for non-invasive brain stimulation." *Frontiers in human neuroscience* **7**: 184.

- Chagas, A. P., M. Monteiro, V. Mazer, A. Baltar, D. Marques, M. Carneiro, M. D. G. Rodrigues de Araujo, D. Piscitelli and K. Monte-Silva (2018). "Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals." J Neurol Sci **390**: 172-177.
- Di Pino, G., G. Pellegrino, G. Assenza, F. Capone, F. Ferreri, D. Formica, F. Ranieri, M. Tombini, U. Ziemann, J. C. Rothwell and V. Di Lazzaro (2014). "Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation." Nat Rev Neurol **10**(10): 597-608.
- Dodd, K. C., V. A. Nair and V. Prabhakaran (2017). "Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery." Frontiers in human neuroscience **11**: 469.
- Elsner, B., J. Kugler, M. Pohl and J. Mehrholz (2013). "Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke." Cochrane Database of Systematic Reviews(11).
- Feigin, V. L., G. A. Roth, M. Naghavi, P. Parmar, R. Krishnamurthi, S. Chugh, G. A. Mensah, B. Norrving, I. Shiue and M. Ng (2016). "Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." The Lancet Neurology **15**(9): 913-924.
- Feng, W., J. Wang, P. Y. Chhatbar, C. Doughty, D. Landsittel, V. A. Lioutas, S. A. Kautz and G. Schlaug (2015). "Corticospinal tract lesion load: an imaging biomarker for stroke motor outcomes." Annals of neurology **78**(6): 860-870.
- Grefkes, C. and G. R. Fink (2011). "Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches." Brain **134**(5): 1264-1276.
- Grefkes, C. and N. S. Ward (2014). "Cortical reorganization after stroke: how much and how functional?" The Neuroscientist **20**(1): 56-70.
- Hao, Z., D. Wang, Y. Zeng and M. Liu (2013). "Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke." Cochrane Database of Systematic Reviews(5).
- Harris-Love, M. L. and R. M. Harrington (2017). "Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Upper Limb Motor Practice Poststroke: A Model for Selection of Cortical Site." Front Neurol **8**: 224.
- Hummel, F. C. and L. G. Cohen (2006). "Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?" The Lancet Neurology **5**(8): 708-712.
- Jaillard, A., C. D. Martin, K. Garambois, J. F. Lebas and M. Hommel (2005). "Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study." Brain **128**(5): 1122-1138.
- Katan, M. and A. Luft (2018). "Global Burden of Stroke." Semin Neurol **38**(2): 208-211.
- Kelly-Hayes, M., A. Beiser, C. S. Kase, A. Scaramucci, R. B. D'Agostino and P. A. Wolf (2003). "The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study." J Stroke Cerebrovasc Dis **12**(3): 119-126.
- Khedr, E. M., M. A. Ahmed, N. Fathy and J. C. Rothwell (2005). "Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke." Neurology **65**(3): 466-468.

- Khedr, E. M., O. A. Shawky, D. H. El-Hammady, J. C. Rothwell, E. S. Darwish, O. M. Mostafa and A. M. Tohamy (2013). "Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial." Neurorehabilitation and neural repair **27**(7): 592-601.
- Kim, D.-Y., J.-Y. Lim, E. K. Kang, D. S. You, M.-K. Oh, B.-M. Oh and N.-J. Paik (2010). "Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke." American journal of physical medicine & rehabilitation **89**(11): 879-886.
- Kubis, N. (2016). "Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery." Frontiers in neural circuits **10**: 56.
- Levy, C. E., D. S. Nichols, P. M. Schmalbrock, P. Keller and D. W. Chakeres (2001). "Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy." American Journal of physical medicine & rehabilitation **80**(1): 4-12.
- Lewis, G. N. and W. D. Byblow (2004). "Bimanual coordination dynamics in poststroke hemiparetics." J Mot Behav **36**(2): 174-188.
- Luft, A. R., S. McCombe-Waller, J. Whittall, L. W. Forrester, R. Macko, J. D. Sorkin, J. B. Schulz, A. P. Goldberg and D. F. Hanley (2004). "Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial." Jama **292**(15): 1853-1861.
- McCambridge, A. B., J. W. Stinear and W. D. Byblow (2018). "Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study." Clinical Neurophysiology **129**(1): 42-50.
- McDonnell, M. N. and C. M. Stinear (2017). "TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis." Brain Stimul **10**(4): 721-734.
- Nowak, D. A., C. Grefkes, M. Ameli and G. R. Fink (2009). "Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand." Neurorehabil Neural Repair **23**(7): 641-656.
- Nowak, D. A., A. Hufnagel, M. Ameli, D. Timmann and J. Hermsdorfer (2009). "Interhemispheric transfer of predictive force control during grasping in cerebellar disorders." Cerebellum **8**(2): 108-115.
- Plow, E., V. Sankarasubramanian, D. Cunningham, K. Potter-Baker, N. Varnerin, L. Cohen, A. Sterr, A. Conforto and A. Machado (2016). "Models to tailor brain stimulation therapies in stroke." Neural plasticity **2016**.
- Rossi, S., M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone and S. o. T. C. Group (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." Clinical neurophysiology **120**(12): 2008-2039.
- Rosso, C. and J. C. Lamy (2018). "Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke?" Front Neurol **9**: 1020.
- Schlaug, G., V. Renga and D. Nair (2008). "Transcranial direct current stimulation in stroke recovery." Archives of neurology **65**(12): 1571-1576.
- Sebastianelli, L., V. Versace, S. Martignago, F. Brigo, E. Trinka, L. Saltuari and R. Nardone (2017). "Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review." Acta Neurologica Scandinavica **136**(6): 585-605.

- Simis, M., V. Di Lazzaro, A. Kirton, G. Pennisi, R. Bella, Y.-H. Kim, N. Takeuchi, E. M. Khedr, L. M. Rogers and R. Harvey (2016). "Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study." Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology **46**(1): 53-61.
- Stewart, J. C., P. Dewanjee, G. Tran, E. B. Quinlan, L. Dodakian, A. McKenzie, J. See and S. C. Cramer (2017). "Role of corpus callosum integrity in arm function differs based on motor severity after stroke." Neuroimage Clin **14**: 641-647.
- Stinear, C. M., P. A. Barber, P. R. Smale, J. P. Coxon, M. K. Fleming and W. D. Byblow (2006). "Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity." Brain **130**(1): 170-180.
- Takeuchi, N., T. Chuma, Y. Matsuo, I. Watanabe and K. Ikoma (2005). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke." Stroke **36**(12): 2681-2686.
- Theilig, S., J. Podubecka, K. Bösl, R. Wiederer and D. A. Nowak (2011). "Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency?" Experimental neurology **230**(1): 149-155.
- Thickbroom, G. W., M. Cortes, A. Rykman, B. T. Volpe, F. Fregni, H. I. Krebs, A. Pascual-Leone and D. J. Edwards (2015). "Stroke subtype and motor impairment influence contralesional excitability." Neurology **85**(6): 517-520.
- Veldema, J., K. Bösl and D. A. Nowak (2018). "Cortico-spinal excitability and hand motor recovery in stroke: a longitudinal study." Journal of neurology **265**(5): 1071-1078.
- Ward, N. (2011). "Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke." J Physiol **589**(Pt 23): 5625-5632.
- Ward, N. S., J. M. Newton, O. B. Swayne, L. Lee, R. S. Frackowiak, A. J. Thompson, R. J. Greenwood and J. C. Rothwell (2007). "The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke." European Journal of Neuroscience **25**(6): 1865-1873.
- Webster, B. R., P. A. Celnik and L. G. Cohen (2006). "Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation." NeuroRx **3**(4): 474-481.
- Woytowicz, E. J., J. C. Rietschel, R. N. Goodman, S. S. Conroy, J. D. Sorkin, J. Whittall and S. McCombe Waller (2017). "Determining Levels of Upper Extremity Movement Impairment by Applying a Cluster Analysis to the Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity in Chronic Stroke." Arch Phys Med Rehabil **98**(3): 456-462.
- Xu, H., W. Qin, H. Chen, L. Jiang, K. Li and C. Yu (2014). "Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke." PloS one **9**(1): e84729.
- Zhu, L. L., R. Lindenberg, M. P. Alexander and G. Schlaug (2010). "Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke." Stroke **41**(5): 910-915.

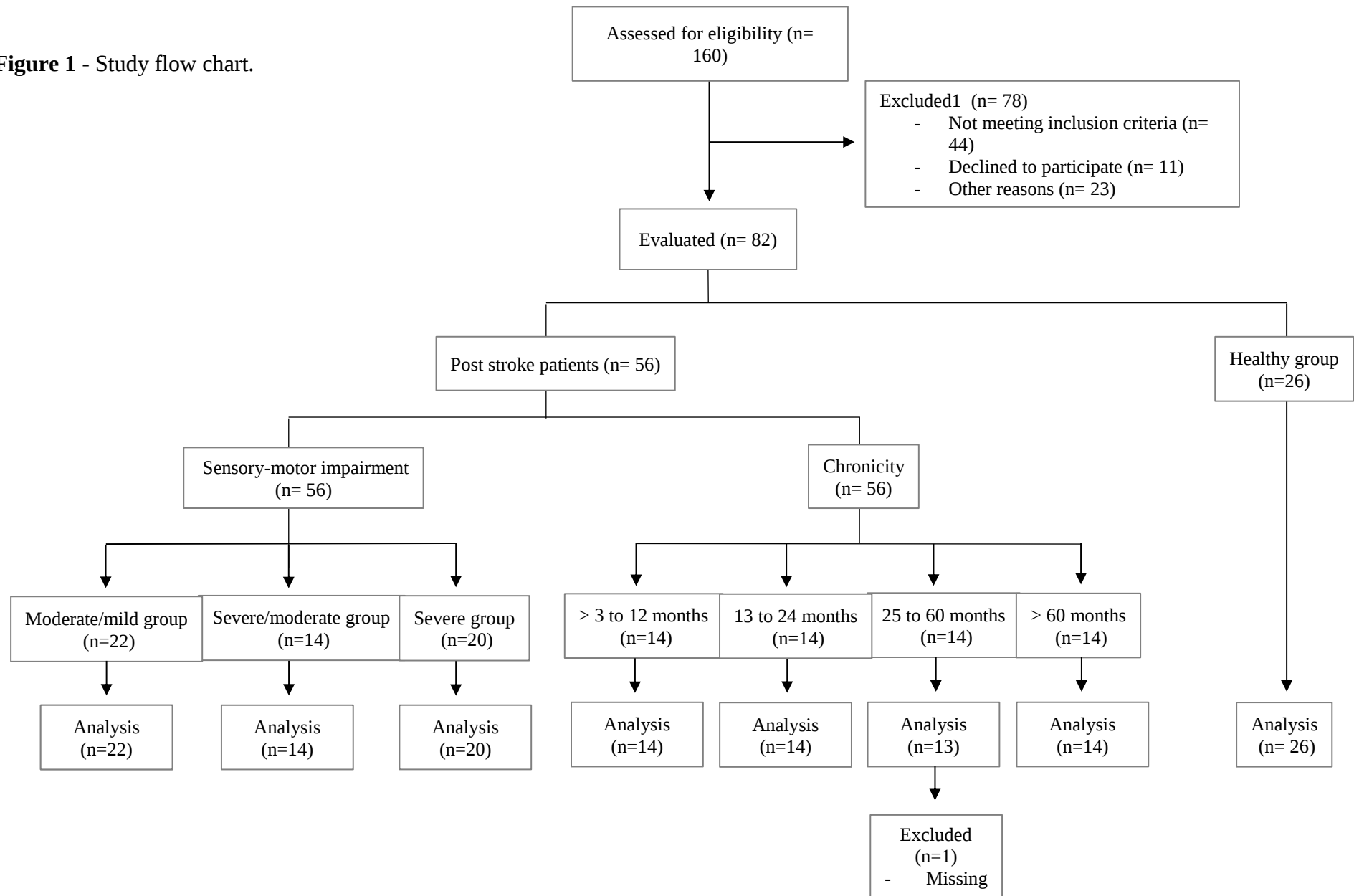
Figure 1 - Study flow chart.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of the groups.

	Healthy (n=26)	Stroke (n=56)	p value
Age (years) – mean $\pm$ SD	55.0 ($\pm$ 10.9)	59.0 ($\pm$ 9)	0.07 [#]
Gender (n) - % Female	19 (73%)	28 (50%)	0.80 [°]
Time disease (month) – mean $\pm$ SD	-	36.1 ($\pm$ 30)	-
Affected hemisphere (n) - % Right	-	37 (66%)	-
Dominant hemisphere (n) - % Left	23 (88%)	51 (91%)	0.71 [°]
rMT_{AH/Non-DH} (% of maximum stimulator output) mean $\pm$ SD	59.9 ($\pm$ 15.3)	78.5 ($\pm$ 22.8)	0.01[#]
rMT_{Un-AH/DH} (% of maximum stimulator output) mean $\pm$ SD	60.6 ($\pm$ 15.3)	52.9 ($\pm$ 13.5)	0.57 [#]
Lack of rMT in AH (n) – (%)	-	23 (41%)	-
Sensory-motor impairment (FMA- UE score) mean $\pm$ SD	-	28.2 ($\pm$ 17.2)	-

SD: standard deviation; rMT: rest motor threshold; AH: affected hemisphere; Un-AH: unaffected hemisphere; Non-DH: non dominant hemisphere; DH: dominant hemisphere; FMA- UE: Fugl Meyer assessment- upper extremity

[°]Chi-square; ^{*}Mann-whitney; [#]Independent sample test-t

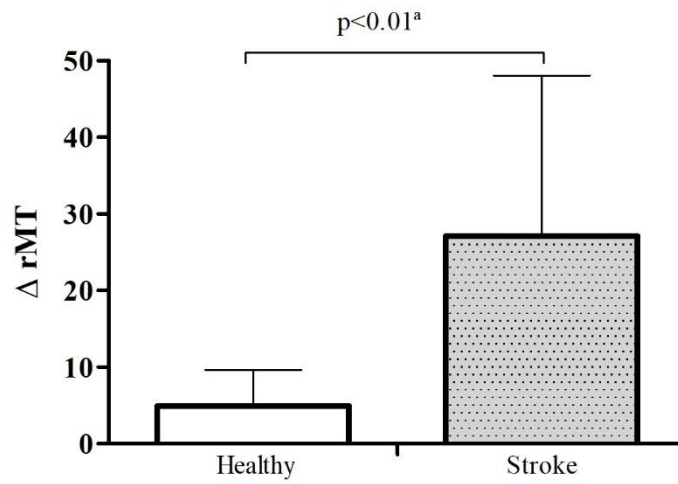


Figure 2 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of healthy controls and chronic stroke patients. ^a indicates p value (Mann-Whitney)

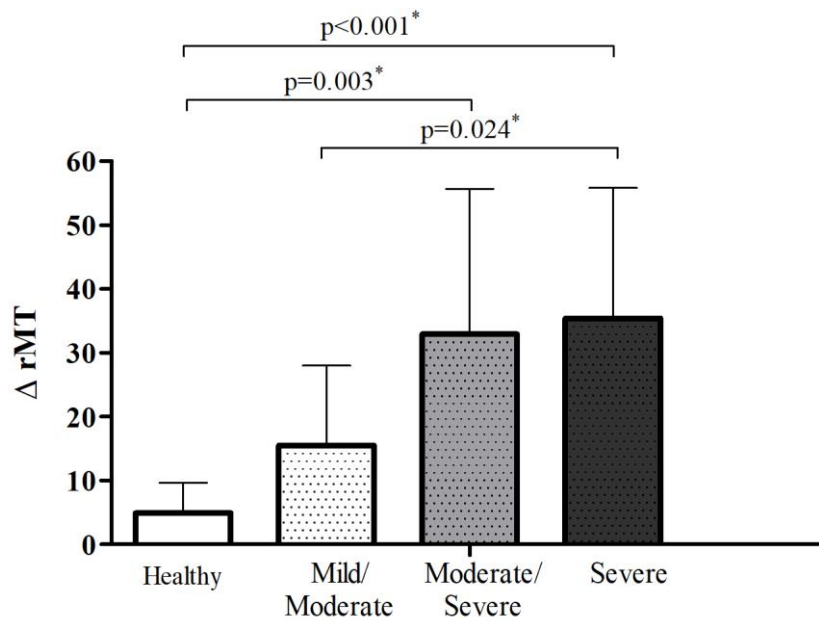


Figure 3 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of chronic stroke patients with moderate/mild, severe/moderate and severe sensory motor impairment. ^{*} indicates p value (Kruskal-Wallis).

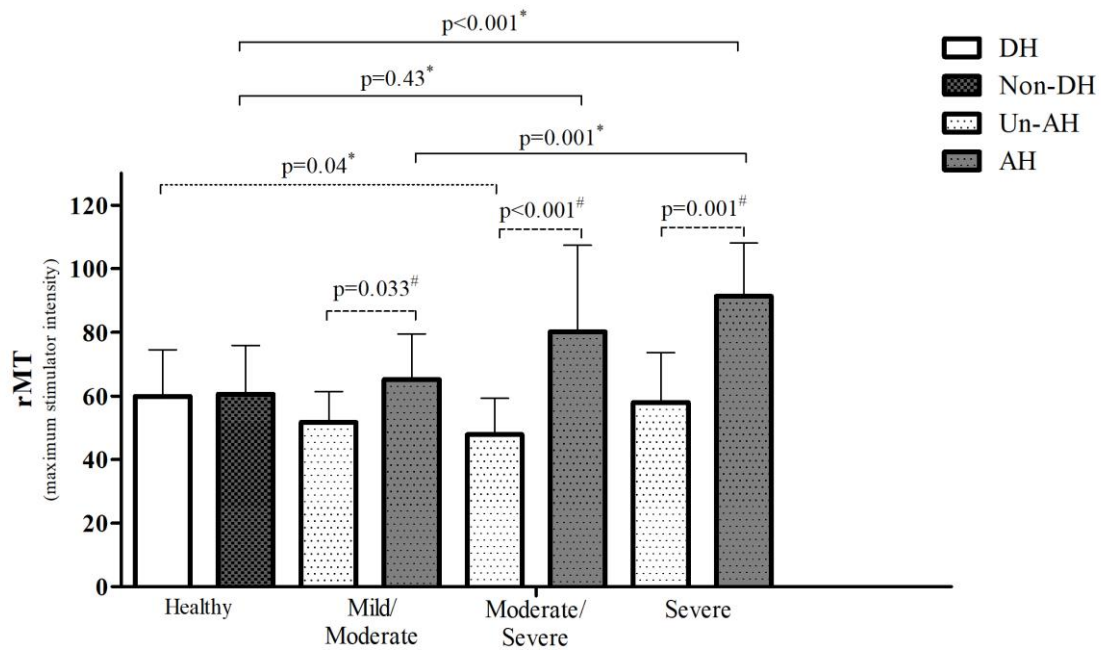


Figure 4 - rMT intensity of chronic stroke patients with mild/moderate, moderate/severe and severe sensory motor impairment. * indicates p value (Kruskal-Wallis), # indicate p value (Friedman).

Legend: Un-AH: unaffected hemisphere; DH: dominant hemisphere; AH: affected hemisphere; Non-DH: non dominant hemisphere.

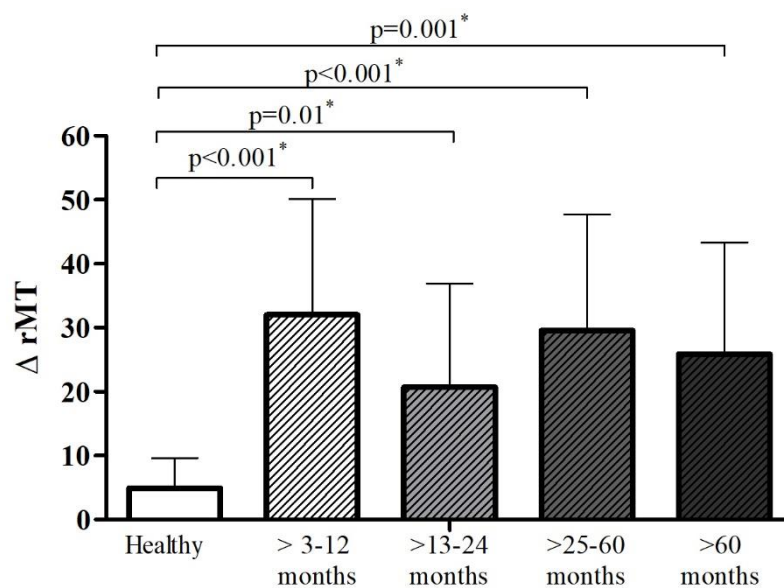


Figure 5 - Interhemispheric asymmetry of motor cortex excitability (Δ) of level chronicity stroke patients. * indicates p value (Kruskal-Wallis).

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL – INTENSITY-DEPENDENT EFFECTS OF CYCLING EXERCISE ON CORTICOSPINAL EXCITABILITY IN HEALTHY HUMANS: A PILOT STUDY.

Motriz, Rio Claro, v.23 n.2, 2017, e101604

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-6574201700020002>

Original Article (short paper)

Intensity-dependent effects of cycling exercise on corticospinal excitability in healthy humans: a pilot study

Isis Suruagy
Adriana Baltar

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Luis Paulo Gomes

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil

Marina Berenguer
Armele Dornelas
Kátia Monte-Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Abstract — Aims: the aim of this study was to verify the effects of different intensities of locomotor exercise on corticospinal excitability. Methods: 18 healthy subjects (27.6 ± 6.5 years,) participated in a design study of three different exercise protocols on a cycle ergometer: (i) 10 min at 75% Wmax (high intensity); (ii) 15min at 60% Wmax (moderate intensity) or (iii) 30 min at 45% Wmax (low intensity). The protocols of lower body cycling were assigned in random order in separate sessions. A control session was done with subjects at rest. Corticospinal excitability was assessed before (baseline) and every 5 min for 15min after the end of exercise/rest (time: 0, 5, 10 and 15) by measurement of the motor evoked potential (MEP) elicited by transcranial magnetic stimulation in the relaxed first-dorsal interosseus muscle. Results: Compared to the resting session, a significant decrease (64%) in the motor evoked potential amplitudes was found only in the session of exercise of high intensity. This result seems depend on the level of physical activity of subject. No change was found after rest, low and moderate exercises. Conclusions: These findings suggest that changes in the corticospinal excitability depend on exercise intensity and level of physical activity of subjects.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, motor cortex, motor evoked potentials, exercise

Introduction

The specific mechanisms that influence the central nervous system (CNS) changes during or after different types of exercises are controversial^{1,2}. Distinct modes of exercise may result in differential afferent feedback signals to CNS and/or direct central effects via intrinsic brain modulations and conscious perceived of effort^{3,4}. However, great variations among exercise modalities in the amount of muscle work, and the consequent cardiorespiratory demands and other factors such as cerebral oxygenation consumption rate may also explain the differential corticospinal responses after dynamic vs. static exercise^{5,7}.

There have been some reports in which transcranial magnetic stimulation (TMS) has been used to test the effects of physical exercise on corticospinal excitability^{8,9}. Its effects on the responsiveness of corticospinal cells appear to be dependent on the type of exercise (dynamic vs static)^{5,8}. Some of dynamic exercises (exercises involving multiple limb muscles) do not change the amplitude of motor evoked potentials (MEPs)^{5,10}. However, reduction in the amplitude of MEPs for at least 20 min after fatiguing exercise has also been documented^{11,12}. Decrease in the amplitudes of MEPs after fatiguing exercise, a phenomenon called post-exercise MEP depression, and an increase in MEP amplitudes after non-fatiguing exercise, a phenomenon called post-exercise MEP facilitation are shown in static exercise, but are not observed in some dynamic

exercise^{10,12}. Other studies suggested some differences in cortical and spinal responses to dynamic exercise (e.g. locomotor) versus static exercise (e.g. single-joint)^{3,5,8,13}.

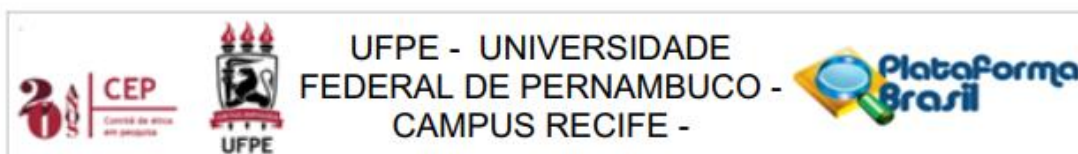
There is little evidence about whether the effect of exercise on corticospinal excitability is also dependent on the exercise intensity. To the best of our knowledge, Höllge, Kunkel, Ziemann, Tergau, Geese, Reimers¹⁴ were the first who evaluated the influence of different dynamic exercise with different intensities on the TMS-induced MEP amplitude. They demonstrated distinct responses on excitability mainly between exhaustive (high intensity) and non-exhaustive exercise (low intensity). Furthermore, few researches have investigated corticospinal excitability after dynamic non-exhaustive exercise with different intensities. Therefore, the present study was designed to test the hypothesis that differences in MEPs amplitude would occur after dynamic non-exhaustive cycling exercise with different intensities.

Experimental Procedures

Subjects

Eighteen healthy subjects participated in this crossover study. The level of physical activity of subjects were categorised into very active (2 women and 3 men), active (8 women) and irregularly

ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da atividade inter-hemisférica e função motora de membro superior parético de pacientes pós-AVC: um estudo transversal

Pesquisador: Marina de Freitas Berenguer

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02576718.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.061.101

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa (Mestrado)

Título: Análise da atividade inter-hemisférica e função motora de membro superior parético de pacientes pós-AVC: um estudo transversal

Pesquisador Responsável: Marina de Freitas Berenguer

Orientadores: Kátia Karina do Monte e Silva e Sergio Rocha

Desenho do estudo: Estudo transversal

**ANEXO B - PRODUÇÃO TÉCNICA – PARTICIPAÇÃO: IX SIMPÓSIO
INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2017)**



**ANEXO C - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E
PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM
NEUROMODULAÇÃO (2017)**



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“EFEITO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA EFICIÊNCIA DE CIRCUITOS CORTICAIS INIBITÓRIOS EM MIGRANOSOS”,

foi aceito e apresentado sob a forma de **PÔSTER** durante o *IX Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 18 a 20 de Setembro de 2017 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Sérgio Rocha
Amanda Tiné
Rodrigo Brito
Marina Berenguer
Fernanda Nogueira
Marcelo C. A. Rodrigues
Kátia Monte-Silva



Co-Diretor do Simpósio:
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 D - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E
PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM
NEUROMODULAÇÃO (2017)**



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“Efeitos de diferentes protocolos de estimulação magnética transcraniana repetitiva na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis”

foi aceito e apresentado sob a forma de **PÔSTER** durante o *IX Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 18 a 20 de Setembro de 2017 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Rebeca Dias
Marina Berenguer
Camila Boudoux
Livia Shirahige
Adriana Baltar
Kátia Monte-Silva

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 E - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN
(2018)**



**V COBRAFIN**
Congresso Brasileiro de
Fisioterapia Neurofuncional
I CONGRESSO INTERNACIONAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL
I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL

Certificado

Certificamos que **Lívia Shirahige** apresentou o trabalho
BIOMARCADORES CORTICAIS NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
de autoria de **Lívia Shirahige, Marina Berenguer, Sarah Mendonça, Sérgio Rocha, Marcelo Cairrão, Kátia Monte-Silva**
durante o **V CONGRESSO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL e I CONGRESSO INTERNACIONAL DA ABRAFIN**

O evento ocorreu nos dias **11, 12 e 13 outubro de 2018**, no
CentroSul – Centro de Convenções de Florianópolis – SC, promovido pela Associação Brasileira de Fisioterapia Neurofuncional – ABRAFIN.
Florianópolis, 13 de outubro de 2018.

Certificado emitido no dia 19/10/2018 às 18:40:37. Para validar o certificado, acesse abrafin.org.br/validar e informe o código **S1OgT7HivjQ**

Realização

**ABRAFIN**
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE
FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL

Sibele de Andrade Melo Knaut
Dra. Sibele de Andrade Melo Knaut
Presidente da ABRAFIN

Jocemar Ilha
Dr. Jocemar Ilha
Presidente do V COBRAFIN

**ANEXO F - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN
(2018)**



**ANEXO G - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: I CONGRESSO
PERNAMBUCANOS DE TEMAS NEUROLÓGICOS**

