



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

RAYLENE ACÁCIA PIRES DE ARAÚJO RAMALHO

**EFEITO DOSE-RESPOSTA DO NÚMERO DE SESSÕES DA ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DE MEMBRO SUPERIOR EM PACIENTES PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL CRÔNICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E
CONTROLADO**

Recife
2022

RAYLENE ACÁCIA PIRES DE ARAÚJO RAMALHO

**EFEITO DOSE-RESPOSTA DO NÚMERO DE SESSÕES DA ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DE MEMBRO SUPERIOR EM PACIENTES PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL CRÔNICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E
CONTROLADO**

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

Área de concentração: Fisioterapia na
Atenção à Saúde.

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

Coorientadora: Dr^a Adriana Baltar do Rêgo Maciel

Recife
2022

R166e

Efeito dose-resposta do número de sessões da estimulação transcraniana por corrente contínua na recuperação da função motora de membro superior em pacientes pós acidente vascular cerebral crônico: um ensaio clínico randomizado e controlado / Raylene Acácia Pires de Araújo Ramalho. – 2022.

UFPE (CCS2023-075)

RAYLENE ACÁCIA PIRES DE ARAÚJO RAMALHO

**EFEITO DOSE-RESPOSTA DO NÚMERO DE SESSÕES DA ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DE MEMBRO SUPERIOR EM PACIENTES PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL CRÔNICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E
CONTROLADO**

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

Área de concentração: Fisioterapia na Atenção à Saúde.

Aprovada em: 16/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Rodrigues de Araújo (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Angélica da Silva Tenório (Examinadora Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr^a. Déborah Marques de Oliveira (Examinador Externo)
Centro Especializado em Neuromodulação – NeuroMod

AGRADECIMENTOS

Como começar agradecendo? Costumo dizer que é um sentimento de alegria, sentir o coração cheio de muito amor e a alma aquecida. Minha gratidão vem em especial ao nosso Pai celestial, que nos deu o dom da vida, que me fortalece diariamente diante tantas batalhas, diante tantas flechas lançadas, mas é Nele e somente Nele que vem a minha força, minha fé renovada. Acreditar sempre que tudo pode ser alcançado, na vontade Dele, pois o meu Deus é testemunha de nossos atos e da nossa história. Sonhar é uma dádiva divina, então porque não se permitir sonhar, e fazer com que esse sonho se torne realidade? Obrigada, meu Pai, por me encorajar e me fazer confiante em tuas promessas, e hoje, poder viver essa realização tão sonhada!

Agradecer à minha família, que sempre esteve comigo, vibrando desde os primeiros passos dados por mim, de ter sempre seu apoio em todos os momentos, alegres e, também por suas palavras e fortalecimento em momentos de fraqueza. Ter nascida de uma união matrimonial tão cheia de amor, foi um dos melhores presentes que Deus poderia ter me dado. Raimundo Araújo Junior e Risolene Pires Araújo, meu painho e minha mainha, sou fruto do amor de vocês, da dedicação por minha educação, dos cuidados, do carinho, do olhar cuidadoso e atencioso comigo, do suor do trabalho, do debruçar pelos meus sonhos, e serem confiantes em mim, sempre. Tenho vocês como meu espelho, de determinação, persistência, da alegria de viver e em dar valor às coisas simples da vida, tenho muito orgulho dos pais que são para mim. O que nos resume é aquela frase que sempre tivemos e temos em toda trajetória de nossas vidas: “Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só, **mas um sonho que se sonha junto é realidade**” (Raul Santos Seixas).

Ao meu irmão, Renato Lenin de Araújo, que sempre esteve comigo, sonhando comigo, acreditando em mim, ressaltando sempre minha capacidade, que incentiva, que nunca mediu esforços para me ajudar (o melhor design de artes e publicitário) e estar sempre presente nas fases mais importantes da minha vida. Sempre e para sempre juntos. Te amo!

Ao meu esposo Willkie Ramalho Junior, meu parceiro de vida, o pai da minha maior felicidade da vida, nossa pequenininha Rannie Acácia, Deus é maravilhoso, sempre! Vivemos tantos momentos felizes juntos e, também tristes, cada um com sua magia e necessidade do cuidado, atenção. Quero te agradecer pelo apoio a esse

sonho tão sonhado, meu mestrado, mesmo sendo difícil no começo, o cenário pandêmico também não ajudou muito, muitos desafios e tantos acontecimentos, com uma rotina exaustiva, triste e de muitos altos e baixos fatores emocionais. Obrigada, por cuidar de mim e da nossa família. Em especial ao acolhimento/ amor para comigo quando meu primo Rusthen, também seu amigo de infância faleceu de COVID-19, no início de tudo, distante de todos, quando o contato era proibido, e que o luto era algo vivido em particular, apenas consigo mesmo, mas você estava comigo, me dando forças, como foi difícil. Assim, quero que sigamos sempre, juntos, um apoiando o outro, os sonhos são nossos e a vitória é nossa.

Quero agradecer à minha pequenininha Rannie Acácia, minha filha tão amada, que mesmo que ainda não entenda sobre a vida, que ela um dia quando ler a dissertação da sua mamãe, ela saiba o quanto foi importante nessa realização. És minha vida! É de você que vem essa força de seguir firme, é por você que todos os dias me levanto com esperança em dias melhores para te oferecer as melhores coisas da vida, és meu sustento em dias difíceis, e seus sorrisos, olhinhos apaixonantes e as conversas tagarelantes? Ahhh... Esses são meus combustíveis diários. Como sou feliz por ter essa oportunidade de viver esse momento com você presente em todas as etapas, fácil não foi, mas pode ter certeza de que foi a melhor coisa que aconteceu, você ter presenciado todo o desenvolvimento e conhecido o ambiente que a mamãe fez mestrado, todo o caminho percorrido, tenho certeza de que foi ressaltado mais ainda essa semente bem especial, a semente do conhecimento, que ninguém pode tirar de você. Te amo infinito!

A minhas tias e minha friend, Roberta Pires, que vibraram comigo quando passei no mestrado, que sempre me deram força para que eu realizasse tudo que eu queria e sempre acreditarem na minha capacidade.

A minha prima Adriane Oliveira (Dida), nascida na mesma data que eu (19/01), sendo eu a caçula, com tantas virtudes semelhantes, dois deles muito presentes, a persistência e o otimismo de ver a vida. Minha parceira de vida, de sonhos, de incentivos, de altos e baixos, sempre esteve comigo, me fortalecendo nas minhas angústias e desesperos, acreditando sempre em mim. Aliás, ela é um ser humano incrível, de um coração puro e de muito amor. Estaremos sempre juntas em nossos sonhos e conquistas, e o mais importante, na vida!

A todos meus amigos que estiveram sempre comigo, me apoiando, orando por mim, vibrando com minhas conquistas e entendendo minha ausência física e negadas

a tantas saídas. Obrigada por fazer dos momentos raros que tivemos juntos e, quando distantes, serem felizes e de uma boa risada.

A minha orientadora, Kátia Monte-Silva, que tenho muito apreço e admiração, pelo ser humano e profissional que é, de muita competência e responsabilidade. Obrigada, KK, por todo aprendizado proporcionado, pelas correções durante todo o processo, por toda paciência comigo, e por acreditar em mim. Não foi fácil, cheguei tão verdinha e amadureci muito no LANA, nas disciplinas do mestrado. Sou muito grata a tudo, pelas oportunidades e pela atenção dada a mim. Com ânimo te digo que fico muito feliz pela trajetória, acredito que vencemos esse grande desafio lançado na minha trajetória de vida.

Grata a você, Adriana Baltar (Drica), por toda parceria, atenção, carinho e muita paciência. Você estará sempre marcada em meu coração. Obrigada por todo apoio durante o processo, árduo, mas que sempre estive a disposição para me orientar, me ouvir, tirar minhas dúvidas, me receber presencialmente até no seu trabalho para me ajudar. Seu companheirismo foi de fato insubstituível, tinha que ser você, a escolha foi mais que certa. Tenho muito apreço, admiração, consideração por você. Conte sempre comigo e espero poder contar sempre com você também.

A Lívia Shirahige (Shi), que foi a primeira que me recebeu assim que eu cheguei ao LANA, na entrevista com KK. Obrigada por ter me recebido tão bem, pela disposição de sempre em me ajudar, tirar minhas dúvidas (que no início eram infinitas), muitos áudios, textos no WhatsApp, e pela paciência em explicar tudo. Obrigada também pela oportunidade em participar da sua pesquisa, mesmo sendo pouco tempo, mas foi bastante produtivo para mim. E grata, por você ser esse ser humano incrível, que teve a sensibilidade em me ajudar, me fortalecendo na palavra de Deus, num momento tão delicado que eu estava passando, você me adicionou no grupo de orações, não tenho palavras para agradecer a esse seu carinho comigo.

A Gabriel Barreto (Biel), minha dupla de projeto a princípio, quero te agradecer por tanto apoio, tanto aprendizado, atenção e puxões de orelha, durante o mestrado. A parceria que tivemos a princípio foi muito importante para mim, e suas palavras de força para que eu seguisse adiante com o meu sonho foi especial, lembro-me muito bem de quando você me falou: “Ray, muitos queriam estar no seu lugar, não desista”. Obrigada pela força de sempre.

Ao amigo de turma da pós, Luam Diniz e, por felicidade, também do LANA, por todo companheirismo e parceria durante toda a trajetória do mestrado. Sou feliz por

ter encontrado um amigo, que foi presente em praticamente todos os momentos, fez muita diferença. Nossas partilhas no aprendizado, no desabafo dos apereios e sobretudo, na força que demos um ao outro: “Ray, vamos conseguir”. Que nossa amizade vá além da pós.

A Rebeca Dias (Beca) e Rodrigo Brito (Digão), agradeço por todo carinho e por terem me recebido tão bem. Pelos momentos que pude estar com vocês presencialmente, numa coleta, capacitação, tirar dúvidas e por partilharem comigo seus conhecimentos e por estarem sempre dispostos a me ajudar sem medir esforços.

Aos acadêmicos de Iniciação Científica (ICs), Amanda Mendes, Brenda Jucene, Alexia Perruci e João Victor Melo, que me receberam tão bem quando entrei no LANA e sempre estiveram dispostos a compartilhar conhecimento comigo. E ao IC Vinícius Cipriano (Vini) pela parceria com as apresentações dos trabalhos.

A família LANA, por ter me acolhido bem, e por ter feito dos meus dias tão cheios de alegria, em alguns cafezinhos, almoços, lanches que participei, pela atenção de sempre e por me dar força para continuar com otimismo.

Aos meus amigos de turma da pós (mestrado), que sempre estivemos juntos, ajudando, incentivando, dando suporte uns aos outros quando precisava, e agora ao final, aplaudindo uns aos outros.

A Niége Melo, maravilhosa como sempre, que me orientou da melhor forma possível, com sua paciência e alegria, me fortaleceu e incentivou, desde a inscrição até o final. Grata!

A todos os docentes do Programa da Pós (mestrado) que fizeram parte das disciplinas que cursei, por terem contribuído com meu desenvolvimento, me fazer ter o senso crítico mais maduro e ir além das expectativas. Em especial, a Angélica Tenório e Gisela Siqueira, por todo aprendizado no Estágio em Docência, momento que ficará para sempre na lembrança, a minha primeira aula ministrada, aos alunos do 7º período em fisioterapia.

Grata à Deus por todas essas coisas, e todas que ainda há por vir. Tudo é no tempo de Deus.

Maria, Maria

É um dom, uma certa magia

Uma força que nos alerta,

Uma mulher que merece viver e amar

Como outra qualquer do planeta.

Maria, Maria

É o som, é a cor, é o suor,

É a dose mais forte e lenta.

(BRANT, 2005).

RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade física de longo prazo entre adultos e, a maioria dos sobreviventes (77%) apresentam déficits sensório-motores crônicos que interferem na sua independência funcional. Portanto, surge um interesse de investigar a tDCS (do inglês, *transcranial direct current stimulation*) associada à fisioterapia na potencialização dos ganhos funcionais no membro superior (MS) hemiparético. Os estudos com tDCS apesar de demonstrarem efeitos positivos na recuperação do MS apresentam uma grande variabilidade no número de sessões. O presente estudo propôs confirmar se o efeito da tDCS anódica e catódica sobre o hemisfério lesionado associado a fisioterapia é superior ao da fisioterapia isolada, analisar a dose-resposta do número de sessões de tDCS associada a fisioterapia (5 *versus* 10 sessões) e estabelecer 5 ou 10 sessões como o número mínimo de sessões de tDCS associada a fisioterapia na recuperação sensório-motora do MS parético. Para isso, foi realizado um ensaio clínico randomizado, sham-controlado e duplo-cego realizado com pacientes pós-AVC crônico (≥ 3 meses após lesão). A amostra foi composta de cinquenta e sete pacientes, randomizados e alocados em três grupos: (i) tDCS anódica (n=20); (ii) tDCS catódica (n=20) e (iii) tDCS sham (fictícia; n=17). Após a estimulação, todos os grupos foram submetidos a fisioterapia com duração de 45 minutos, com um total de 10 sessões experimentais (5 vezes por semana). A recuperação sensório-motora foi avaliada através da escala *Fugl-Meyer - Upper Extremity* (FMA-UE) aplicada antes (basal) e após as intervenções (após 5 e 10 sessões). Para a FMA-UE, foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas 3 x 3 com o fator tempo (antes e após 5 e 10 sessões) e grupo (tDCS anódica, tDCS catódica e tDCS sham). A ANOVA one-way foi usada para comparar as mudanças nos escores da FMA-UE (mudança do basal) entre os grupos após cinco e dez sessões. A comparação do número de pessoas que atingiram a diferença mínima clinicamente importante (mCID; >5 pontos da FMA-UE) entre os grupos foi feita através do teste Qui-Quadrado. Para todas as análises estatísticas foram considerados um nível de significância de 95% ($p < 0,05$). Na comparação com os valores basais, nos grupos com tDCS, foi observado um aumento dos escores da FMA-UE após cinco e dez sessões. No grupo sham, apenas após dez sessões uma melhora na recuperação sensório-motora foi observada. Na comparação entre os grupos da variação dos escores após as sessões, foi observada

uma diferença significativa entre o grupo submetido a tDCS anódica e o sham ($p < 0.03$) após cinco sessões. Analisando o estadiamento do tamanho do efeito produzido (mudança moderada: 5-10 pontos e robusta: > 10 pontos), os resultados apontam uma superioridade para os pacientes submetidos à estimulação anódica quando comparado com os submetidos à estimulação catódica. Em conclusão, os resultados confirmam o benefício da associação da tDCS com a fisioterapia para a recuperação do MS parético de pacientes pós-AVC e sugere que apenas cinco sessões sejam suficientes para a tDCS potencializar os efeitos da fisioterapia.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; membro superior; estimulação transcraniana por corrente contínua; plasticidade neuronal; cérebro.

ABSTRACT

Stroke is one of the main causes of long-term physical disability among adults, and most survivors (77%) have chronic sensorimotor deficits that interfere with their functional independence. Therefore, there is an interest in investigating tDCS (transcranial direct current stimulation) associated with physiotherapy in enhancing functional gains in the hemiparetic upper limb (UL). Studies with tDCS, despite demonstrating positive effects on UL recovery, show great variability in the number of sessions. The present study proposed to confirm whether the effect of anodal and cathodal tDCS on the injured hemisphere associated with physiotherapy is superior to that of physiotherapy alone, to analyze the dose-response of the number of sessions of tDCS associated with physiotherapy (5 versus 10 sessions) and to establish 5 or 10 sessions as the minimum number of sessions of tDCS associated with physiotherapy in sensorimotor recovery of paretic UL. For this, a randomized, sham-controlled and double-blind clinical trial was carried out with chronic post-stroke patients (≥ 3 months after injury). The sample consisted of fifty-seven patients, randomized and allocated into three groups: (i) anodal tDCS ($n=20$); (ii) cathodal tDCS ($n=20$) and (iii) sham tDCS (dummy; $n=17$). After stimulation, all groups underwent physiotherapy lasting 45 minutes, with a total of 10 experimental sessions (5 times a week). Sensory-motor recovery was assessed using the Fugl-Meyer - Upper Extremity (FMA-UE) scale applied before (baseline) and after interventions (after 5 and 10 sessions). For FMA-UE, a 3 x 3 repeated measures ANOVA was performed with the factor of time (before and after 5 and 10 sessions) and group (anodal tDCS, cathodal tDCS and sham tDCS). One-way ANOVA was used to compare changes in FMA-UE scores (change from baseline) between groups after five and ten sessions. Comparison of the number of people who achieved the minimal clinically important difference (mCID; >5 FMA-UE points) between groups was performed using the chi-square test. For all statistical analyses, a significance level of 95% ($p<0.05$) was considered. In comparison with the baseline values, in the groups with tDCS, an increase in the FMA-UE scores was observed after five and ten sessions. In the sham group, only after ten sessions an improvement in sensorimotor recovery was observed. Comparing the score variation between the groups after the sessions, a significant difference was observed between the group submitted to anodal tDCS and the sham ($p<0.03$) after five sessions. Analyzing the staging of the size of the effect produced (moderate change: 5-10 points

and robust change: > 10 points), the results point to superiority for patients submitted to anodal stimulation when compared to those submitted to cathodal stimulation. In conclusion, the results confirm the benefit of associating tDCS with physiotherapy for the recovery of paretic UL in post-stroke patients and suggest that only five sessions are enough for tDCS to potentiate the effects of physiotherapy.

Keywords: stroke; upper limb; transcranial direct current stimulation; neuronal plasticity; cerebrum.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO

Referencial Teórico

Quadro 1 –	Características dos estudos com múltiplas sessões de tDCS para a função motora do membro superior em pacientes pós-AVC crônico	39
------------	--	----

FIGURAS

Referencial Teórico

Figura 1 –	Processo de lesão e reorganização cerebral após Acidente Vascular Cerebral	26
Figura 2 –	Apresentação gráfica da recuperação pós-AVC	27
Figura 3 –	Representação dos tipos de montagem cefálica anódica sobre o hemisfério lesionado, catódica sobre o hemisfério não lesionado e bihemisférica em ambos os hemisférios da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes pós-AVC	29
Figura 4	Modelo de competição inter-hemisférica	30

Métodos

Figura 5 –	Delineamento metodológico do estudo	46
------------	-------------------------------------	----

Estudo I

Figure 1 –	Intervention protocol	69
Figure 2 –	Study flowchart	72
Figure 3 –	Mean and standard deviation (SD) of the Δ (difference from baseline) of Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE) scores after five and ten sessions	

compared to baseline between the groups, shown as
the difference among the groups 74

Figure 4 – Percentage of individuals who achieved no change
(below five points on Fugl-Meyer Assessment of Upper
Extremity), much improvement (above five points), and
very much improvement (above ten points) in upper
limb motor function after five and 10 sessions of anodal
(gray circles), cathodal (orange circles), and sham
(blue circles) transcranial direct current stimulation
(tDCS). 75

LISTA DE TABELAS

TABELAS

Estudo I

Table 1 –	Characterization of the study population	73
Table 2 –	Means and standard deviation (SD) of Fugl Meyer Assessment – Upper Extremity (FMA-UE) score of each group at baseline, and after five and ten sessions	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Ca ²⁺	Cálcio
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CCS	Centro de Ciência da Saúde
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CON	Concomitantemente
CONSORT	do inglês, <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
FMA-UE	do inglês, <i>Fugl-Meyer Assessment –Upper Extremity Scale</i>
GE	Grupo experimental
GC	Grupo controle
GRASP	do inglês, <i>Graded repetitive Arm Supplementary Program</i>
HL	Hemisfério lesionado
HNL	Hemisfério não lesionado
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LTP	do inglês, <i>Long term potentiation</i>
LTD	do inglês, <i>Long term depression</i>
mA	Miliampères
mCID	do inglês, <i>Minimum clinically important difference</i>
mCIMT	do inglês, <i>Modified constraint-induced movement therapy</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
Mg ²⁺	Magnésio
MS	Membro superior
MT	do inglês, <i>Mirror therapy</i>
M1	Córtex motor primário
NAPeN	Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação
Na ⁺	Sódio
NIBS	do inglês, <i>Non-invasive brain stimulation</i>
NMDAN-metil-D-aspartato	
OT	do inglês, <i>Occupational therapy</i>
PRT	do inglês, <i>Progressive resistance training</i>

PT	do inglês, <i>Physical therapy</i>
RAT	do inglês, <i>Robot-assisted arm training</i>
RT	do inglês, <i>Robotic training</i>
RFTOP	do inglês, <i>Repetitive functional task-oriented programme</i>
SD	do inglês, <i>Standard deviation</i>
SEQ	Sequencialmente
SIG	Significativa
VR	do inglês, <i>Virtual reality</i>
tDCS	do inglês, <i>Transcranial direct current stimulation</i>
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
β	Poder estatístico
α	Nível de significância

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	20
2	INTRODUÇÃO	22
3	REFERENCIAL TEÓRICO	24
3.1	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)	24
3.2	COMPROMETIMENTO MOTOR DO MEMBRO SUPERIOR E SUA RECUPERAÇÃO PÓS AVC	25
3.3	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS) E NEUROPLASTICIDADE	28
3.5	MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA PLASTICIDADE NEURONAL DECORRENTE DA TDCS	32
3.6	EFEITO DA TDCS E FATORES QUE INFLUENCIAM NA RECUPERAÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR	34
4	OBJETIVOS	43
4.1	OBJETIVO GERAL	43
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
5	MÉTODOS	44
5.1	DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	44
5.2	ASPECTOS ÉTICOS	44
5.3	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	44
5.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	45
5.5	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	45
5.6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	46
5.6.1	Randomização, sigilo de alocação e cegamento	46
5.6.2	Protocolo de Intervenção da tDCS	47
5.6.3	Intervenção da Fisioterapia Neurofuncional	47
5.6.4	Avaliação Clínica	48
5.6.4.1	Avaliação de Fugl-Meyer - Upper Extremity (FMA-UE)	40
5.7	ANÁLISE DOS DADOS	48
6	RESULTADOS	50
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – ESTUDO I	65

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO ..84	
APÊNDICE C – PROTOCOLO DA FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL..88	
APÊNDICE D – FICHA DE AVALIAÇÃO DO ESTUDO I	93
ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA.....	97
ANEXO B – APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS	98
ANEXO C – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
ARTIGO ORIGINAL.....	99
ANEXO D – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
ARTIGO DECOLABORAÇÃO CIENTÍFICA.....	100
ANEXO E – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	101
ANEXO F – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	102
ANEXO G – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	103
ANEXO H – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	104
ANEXO I – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	105
ANEXO J – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	106
ANEXO K – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	107
ANEXO L – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	108
ANEXO M – ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO.....	109

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação segue a linha de pesquisa "Fisioterapia - desempenho físico-funcional e qualidade de vida" do programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE e especificamente, a linha "Estudo da aplicação de estimulações cerebrais não-invasivas no desempenho motor de indivíduos saudáveis e na reabilitação motora de pacientes neurológicos" do Laboratório de Neurociência Aplicada - LANA. Essa linha de pesquisa engloba estudos que têm o direcionamento para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade cortical e (v) analisar os parâmetros/ protocolos de dose-respostas das estimulações não-invasivas.

A presente dissertação enquadra-se no quinto tópico, pois foi realizada uma pesquisa para aumentar a compreensão sobre dose-resposta de protocolos da estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS), no que se direciona ao número de sessões ideal e eficaz na melhora do comprometimento sensório-motor do membro superior (MS) em pacientes pós-acidente vascular cerebral (AVC) crônico.

Os dados adquiridos neste estudo resultou em contribuição científica, como: artigo original intitulado "*Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?*", que foi publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Qualis A1 para Educação Física da CAPES); e na apresentação do pôster intitulado "*Protocol-dependent effect of noninvasive brain stimulation on upper limb function in people with chronic stroke*" no XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação (2021).

Em adição, durante a realização do mestrado, a discente participou de outras atividades acadêmico-científicas, a saber: (i) estágio em docência na disciplina "Fisioterapia Aplicada em Reumatologia" (2022); (ii) contribuição científica como co-autora do artigo intitulado "*The effect of tDCS on improving physical performance and attenuating effort perception during maximal dynamic exercise in non-athletes*", publicado na revista: *Neuroscience Letters* (Qualis B1 para área de Educação Física

da CAPES); (iii) co-autoria em dois resumos apresentados no XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação (2021), intitulados como "*Immediate effects on functional mobility of patients with knee osteoarthritis after a single session of repetitive transcranial magnetic stimulation and manual therapy*" e "*Immediate and late effects of a single session of repetitive transcranial magnetic stimulation and manual therapy over pain in patients with knee osteoarthritis*", (iv) co-autoria no resumo intitulado "*Neuromodulação na recuperação sensório-motora do membro superior pós-AVC: o efeito é dependente do grau de comprometimento motor?*" apresentado no III Simpósio PPG Fisioterapia UFPE: Desafios e perspectivas da pesquisa e Fisioterapia clínica (2021), com premiação de 2º lugar na área de Fisioterapia em Neurologia, Musculoesquelética, Gerontologia e Saúde Coletiva; (v) participação no evento Atualizações em Neuroplasticidade: Como avaliar e tratar pacientes pós-COVID-19 (2021); (vi) participação no evento IV Simpósio de Neuromodulação não-invasiva (2021) realizado pela Rede de Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação (Rede NAPeN); (vii) participação no projeto de extensão intitulado "Aplicações terapêuticas da estimulação transcraniana não invasiva em pacientes com disfunção neurológica"; e (viii) participação na coleta de dados de outros projetos de pesquisa do laboratório.

2 INTRODUÇÃO

No mundo, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade física de longo prazo entre adultos (BENJAMIN *et al.*, 2017; KRISHNAMURTHI *et al.*, 2015). Aproximadamente 15 milhões de pessoas sofrem da doença por ano (GUILBERT, 2003) e 77% dos sobreviventes apresentam déficits sensório-motores crônicos que interferem diretamente na sua independência funcional (LAWRENCE *et al.*, 2001). No Brasil, a incidência da lesão cerebral é de 2.231 milhões de indivíduos e 568.000 mil pessoas apresentam limitações funcionais severas, com um total de 51% de pessoas com incapacidades pós-lesão (BENSENOR *et al.*, 2015).

Na maioria dos casos, o comprometimento das funções motoras do membro superior (MS) são afetadas, sendo frequentemente persistentes e incapacitantes (LAI *et al.*, 2002), impactando assim, nas atividades de vida diária e na qualidade de vida dos pacientes pós-AVC (MAYO *et al.*, 2002). Dos 100% dos sobreviventes pós-AVC, 50% conseguem recuperar alguma função motora útil dos membros espontaneamente em 6 meses (KWAKKEL, Gert *et al.*, 2003; STINEAR, C., 2010; STINEAR, C. M. *et al.*, 2012) e, a outra metade das pessoas com comprometimento inicial continuam com déficits motores após quatro anos (BROEKS *et al.*, 1999; KWAKKEL, Gert *et al.*, 2003). Destaca-se, portanto, que a reabilitação além das fases aguda (BORNHEIM *et al.*, 2020) e subaguda (KIM, D.-Y. *et al.*, 2010), pode ser eficaz também na melhora da função motora mesmo na fase crônica (LLORENS *et al.*, 2021).

A recuperação em fases tardias vai depender do aprendizado e da plasticidade (KRAKAUER, 2006; MATTHEWS; JOHANSEN-BERG, H.; REDDY, 2004). Portanto, surge um interesse crescente em ferramentas que induzam a plasticidade cerebral, a fim de potencializar os resultados da reabilitação (CAREY, Leeanne M., 2012).

Uma ferramenta potencial para aumentar e acelerar a reorganização do córtex cerebral após lesão e facilitar a reaprendizagem motora é a estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS) (BOLOGNINI, N. *et al.*, 2020). Em pacientes pós-AVC, a tDCS anódica é geralmente aplicada para aumentar a atividade neuronal no hemisfério lesionado (HL), enquanto a tDCS catódica é usada para diminuir a atividade dos neurônios no hemisfério não lesionado (HNL) (BOLOGNINI, N. *et al.*, 2020; FREGNI, Felipe; PASCUAL-LEONE, 2007; LINDENBERG, R. *et al.*, 2010; NITSCHKE, Michael A. *et al.*, 2003; STAGG, C. J. *et al.*, 2011). Assim, a tDCS prepara as áreas cerebrais para o aprendizado motor, ou

seja, aumenta a sensibilidade do cérebro à treinos motores (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012; STINEAR, C. M.; ALAN BARBER; *et al.*, 2008; STOYKOV; MADHAVAN, 2015) potencializando os ganhos funcionais no MS parético (MURPHY; WILLÉN; SUNNERHAGEN, 2011). Um número crescente de evidências científicas vêm mostrando a tDCS como um ferramenta adjuvante à fisioterapia na reabilitação motora pós-AVC (BAI, X. *et al.*, 2019; KANG, N.; SUMMERS; CAURAUGH, 2016a; ORRÙ *et al.*, 2020; VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a).

Pesquisas que utilizaram a tDCS nos protocolos de intervenção para recuperação da função motora do MS observaram ganhos funcionais nos pacientes submetidos a tDCS anódica (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021; ALLMAN *et al.*, 2016; LIAO *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2016) e catódica (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021; EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019; NAIR, D. G. *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2016; WU, D. *et al.*, 2013) (Quadro1). No entanto, há uma grande variabilidade no número de sessões realizadas entre os estudos, tendo estudos com cinco (LINDENBERG, R. *et al.*, 2010; NAIR, D. G. *et al.*, 2011), nove (ALLMAN *et al.*, 2016), 10 (STRAUDI *et al.*, 2016), 12 (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021; BEAULIEU *et al.*, 2019; ROCHA *et al.*, 2016), 20 (LIAO *et al.*, 2020; WU, D. *et al.*, 2013) e, com 36 sessões de estimulação (EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019). Uma meta-análise recente demonstrou melhora da função motora do MS, porém com uma quantidade de sessões heterogêneas (5 a 24 sessões) (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a). Diante de resultados similares quanto ao ganho da função motora do MS, por meio da escala de Fulg-Meyer - Upper Extremity (FMA-UE) entres os estudos, mesmo com a grande variabilidade na dose aplicada (número de sessões), fica o questionamento sobre a quantidade mínima ideal de sessões de tDCS capaz de promover a recuperação significativa da função motora do MS de pacientes pós-AVC crônico.

Dessa maneira, a presente pesquisa visou investigar uma dose-resposta do número mínimo de sessões de tDCS sobre a recuperação sensório-motora da função do MS de pacientes pós-AVC crônicos. A análise do protocolo de dose-resposta com relação ao menor número de sessões da tDCS associada a fisioterapia neurofuncional se faz importante, para diminuir o custo com a reabilitação e potencializar a recuperação da função motora do MS em pacientes pós-AVC com comprometimento funcional por um período longo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Em seguida, serão abordados os principais assuntos alavancados no presente estudo.

3.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

O AVC, conceituado como um distúrbio neurológico de origem cerebrovascular, é considerado um dos problemas de saúde mais importantes do mundo (KOH; PARK, H.-H., 2017). Apresenta uma incidência de 13,7 milhões de pessoas, cerca de 5,5 milhões de mortes por ano, sendo a segunda principal causa de morte (GBD 2016 STROKE COLLABORATORS, 2019; ROGER *et al.*, 2011) e, muitos dos sobreviventes sofrem com incapacidades permanentes (TOMAN; GRANDE; LOW, 2019).

A prevalência aumenta com a idade e, a ocorrência dobra a cada década após os 45 anos (KELLY-HAYES, 2010). No entanto, há uma tendência preocupante do aumento da incidência entre os jovens, aumento de 12,9% para 18,6% (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; GBD 2016 STROKE COLLABORATORS, 2019), atrelados aos principais fatores de risco como hipertensão, hiperlipidemia, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade (GUZIK; BUSHNELL, 2017) e abuso de substâncias (BHATT; MALIK; CHATURVEDI, 2018).

Pode-se classificar o AVC como isquêmico, resultante de uma interrupção do suprimento sanguíneo cerebral e hemorrágico, devido a uma ruptura de um vaso ou uma estrutura vascular anormal no cérebro (KOH; PARK, H.-H., 2017). O isquêmico tem uma maior prevalência, com 87% dos casos, tendo um aumento de sua incidência entre os anos de 1990 e 2016, com diminuição da mortalidade com o passar dos anos, aumentando a expectativa de vida, havendo assim, um crescimento no interesse pela busca por melhores intervenções clínicas (GBD 2016 LIFETIME RISK OF STROKE COLLABORATORS *et al.*, 2018).

Esses distúrbios cerebrovasculares podem causar várias deficiências e, a deficiência motora é uma das principais após lesão (DIMYAN; COHEN, 2011), pois para a realização de atividades funcionais do MS, precisa-se de uma rede sensório-motora íntegra (VIDONI; BOYD, Lara A., 2009), ou seja, uma conexão ideal entre os sistemas somatossensorial e motor, o que pode não ocorrer pós-AVC (MEYER; DE BRUYN; *et al.*, 2016). De cada 3 sobreviventes de AVC, 2 apresentam deficiências

sensorio-motoras no MS (FARIA-FORTINI *et al.*, 2011; STEWART, J. C.; CRAMER, 2013).

3.2 COMPROMETIMENTO MOTOR DO MEMBRO SUPERIOR E SUA RECUPERAÇÃO PÓS-AVC

O comprometimento funcional do MS afeta uma grande porcentagem dos sobreviventes pós-AVC, cerca de 85% (INVERNIZZI *et al.*, 2013) e, após 6 meses, uma pequena fração consegue alcançar a recuperação completa (KWAKKEL, Gert *et al.*, 2003; WILLIAMS, B. K.; GALEA; WINTER, 2001).

Baseado no modelo de Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), as deficiências causadas pós-AVC, podem ser a nível de (1) função corporal, com perda na função neuromusculoesquelética, como mobilidade articular, força muscular e tônus muscular ou (2) comprometimento das estruturas do corpo, como alteração da estrutura do sistema nervoso ou estruturas relacionadas ao movimento, como exemplo, mão e braço (GEYH *et al.*, 2004).

Essas deficiências podem causar limitações funcionais do MS, impactando nas atividades de vida diária e qualidade de vida (PARK, Y. *et al.*, 2015). A alta prevalência de deficiências motoras pós-AVC pode ser devida à propensão da lesão em causar danos as regiões motoras do córtex, as vias de projeção subcortical dessas regiões ou ambas (PUIG *et al.*, 2013; STERR *et al.*, 2014), dessa forma interrompendo o controle cortical dos movimentos (JONES, 2017). Essas incapacidades motoras são caracterizadas por presença de fraqueza, diminuição da ativação muscular, tônus muscular anormal e outras anormalidades que reduzem a capacidade de movimento e interrompem a coordenação espaço-temporal dos movimentos (LATASH, 1998; MCCREA; ENG; HODGSON, 2005; WAGNER *et al.*, 2007).

Pode ocorrer alteração das sinergias musculares, como por exemplo, os movimentos do ombro e cotovelo (quando o ombro fizer a extensão, o cotovelo pode fazer flexão) (LATASH, 1998; ROH *et al.*, 2013), surgir instabilidade do punho, diminuição do controle dos dedos e da preensão da mão, assim prejudicando a destreza da mão (LANG, C. E. *et al.*, 2005; NOWAK, Dennis A., 2008; ROBY-BRAMI *et al.*, 1997), como o alcance, pegar e segurar objetos (BLEYENHEUFT; GORDON, 2014). As deficiências podem se instalar de forma simultânea em graus variados (BORICH *et al.*, 2015; TORRE *et al.*, 2013) associadas a danos nas vias somatossensoriais ascendentes (MEYER; KESSNER; *et al.*, 2016).

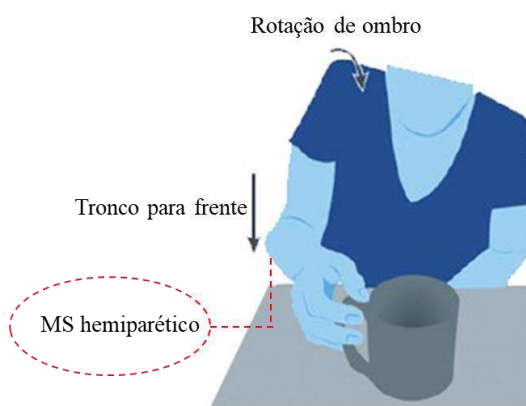
Apesar de todas essas possibilidades das incapacidades motoras se manifestarem, existem diferentes maneiras de se combinar movimentos articulares para a realização de uma tarefa (JONES, 2017). Geralmente, os pacientes pós-AVC ao executar uma tarefa com o MS, de alcance ou apontar (Figura 1), por exemplo, realizam movimentos compensatórios com o tronco e escápula para suprir a limitação da extensão do MS e dar estabilidade. As adaptações dos movimentos geralmente se iniciam a nível mais proximal (LEVIN, Mindy F. *et al.*, 2016; MICHAELSEN, Stella M. *et al.*, 2004), sendo estratégia que pode reduzir a complexidade do controle do movimento e aumentar a estabilidade (CIRSTEA; LEVIN, M. F., 2000; KWAKKEL, Gert; KOLLEN, B.; LINDEMAN, 2004; LATASH, 2010).

Portanto, é observado em pacientes pós-AVC, adaptações funcionais com movimentos compensatórios e, com o tempo, podendo-se adquirir novos padrões de movimentos compensatórios desenvolvidos com a aprendizagem motora (LEVIN, Mindy F.; KLEIM; WOLF, 2009).

O processo de reabilitação motora vai depender da combinação de recuperação e compensação, através da recuperação espontânea após lesão e da aprendizagem motora durante a reabilitação (LI, S., 2017).

Na verdadeira recuperação motora, as áreas cerebrais não lesionadas enviam comandos para os mesmos músculos produzirem os mesmos padrões motores, enquanto que na compensação motora outras áreas cerebrais controlam músculos diferentes para a execução de novos padrões motores para realização de uma tarefa (KRAKAUER, 2006; LEVIN, Mindy F.; KLEIM; WOLF, 2009).

Figura 1. Representação da estratégia do movimento compensatório em pacientes pós-AVC com hemiparesia de membro superior.

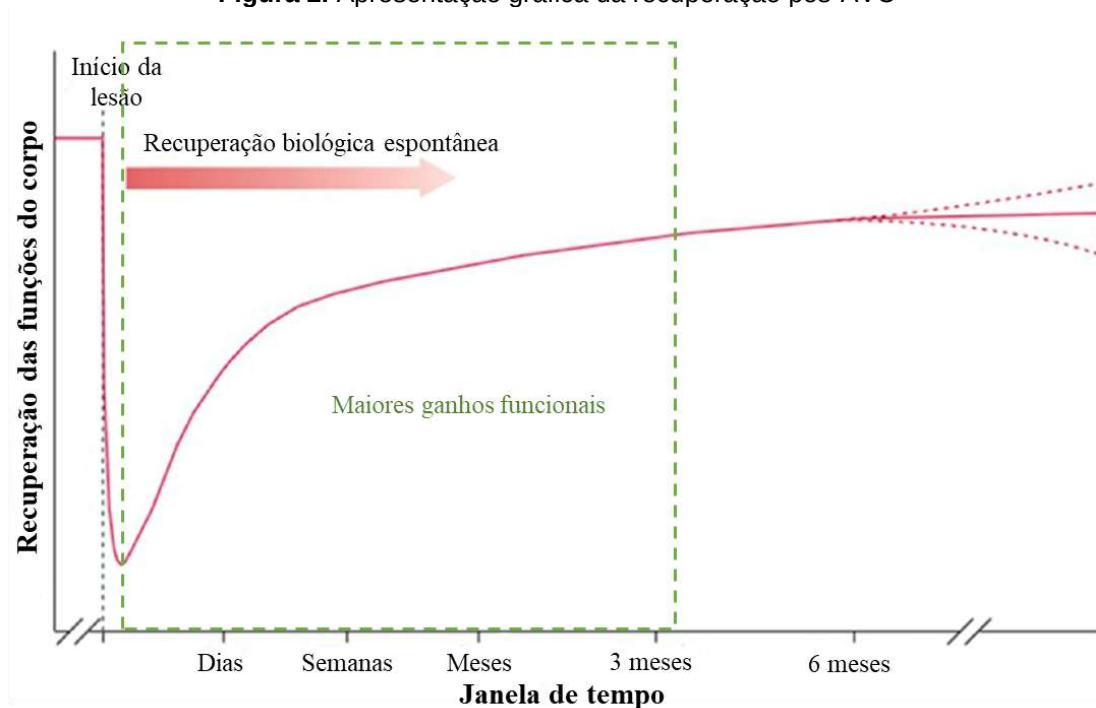


Legenda: MS: Membro superior.
Fonte: Adaptado de (JONES, 2017).

O entendimento do que acontece ao longo do tempo acerca do comprometimento do MS, se faz necessário para direcionar melhor a reabilitação, pois com o avanço da recuperação motora, o tipo e a natureza do comprometimento podem modificar (RAGHAVAN, 2015).

Após o AVC, ocorre a recuperação biológica espontânea, dentro de uma janela sensível ao tempo, que segue um padrão não linear, ou seja, se inicia logo após a lesão e diminui com o tempo (CRAMER; KOROSHETZ; FINKLESTEIN, 2007) (Figura 2). Acredita-se que a maior recuperação funcional em sobreviventes pós-AVC acontece nos primeiros 3 meses (WADE *et al.*, 1983) e após esse período, as melhorias nos ganhos funcionais são resultados de intervenções com estratégias de aprendizagem (KWAKKEL, Gert; KOLLEN, B.; LINDEMAN, 2004). A duração dessa janela sensível varia entre os sistemas neurais, de semanas a meses para ganhos funcionais do MS (NAKAYAMA *et al.*, 1994), mas há evidências de que a recuperação não se limita a esse período de tempo, pois a recuperação da extremidade superior foi relatada muitos anos após o AVC (CAREY, L. M.; MATYAS; OKE, 1993; YEKUTIEL; GUTTMAN, 1993)

Figura 2. Apresentação gráfica da recuperação pós-AVC



Fonte: Adaptada de (HATEM *et al.*, 2016)

O surgimento do comprometimento motor do MS é comumente presente, devido a áreas cerebrais afetadas, como o córtex motor primário (M1) e o lobo frontal anterior, que são responsáveis pelo planejamento e execução de movimentos do MS (TEKA *et al.*, 2017; ZANG *et al.*, 2003).

Diante das áreas afetadas, a reabilitação e recuperação funcional após lesão, são guiadas por processo de neuroplasticidade. Dessa forma, o cérebro tem a capacidade de mudar sua estrutura e função e, redes neurais do córtex motor (LI, S., 2017). Essa capacidade neuroplástica, se manifesta através da alteração do mapeamento cortical, havendo uma hiperexcitabilidade do córtex motor contralesional e uma diminuição de áreas corticais danificadas, que podem estar envolvidas na recuperação da função motora (ROSSINI *et al.*, 2007; SIMONETTA-MOREAU, 2014).

Dessa forma, durante o processo de neuroplasticidade cerebral, o cérebro deve ser estimulado, para que os pacientes não permaneçam com déficits funcionais ao longo da vida (TAUPIN, 2006). O potencial de alteração e adaptação da neuroplasticidade apesar de mais rápida e mais eficaz nos primeiros meses da lesão, pode continuar também no período crônico, podendo aplicar diversas intervenções para a recuperação (HARA, 2015; HODICS; COHEN; CRAMER, 2006).

A recuperação em fases tardias vai depender do aprendizado e da plasticidade (KRAKAUER, 2006; MATTHEWS; JOHANSEN-BERG, H.; REDDY, 2004). Portanto, surge um interesse crescente em ferramentas, dentre elas a tDCS, que possam promover a plasticidade cerebral, e, conseqüentemente, melhorar a função motora e potencializar os resultados da reabilitação (CAREY, Leeanne M., 2012).

3.3 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS) E NEUROPLASTICIDADE

Nos últimos anos, estudos investigaram os efeitos da tDCS na recuperação motora pós-AVC (Quadro 1), uma ferramenta de estimulação cerebral não invasiva na reabilitação motora (SUMMERS; KANG, N.; CAURAUGH, 2016) e, que apesar da pouca compreensão dos mecanismos neurofisiológicos pressupostos a estimulação, se torna um meio de tratamento atrativo para a recuperação motora após lesão, por ser um instrumento de baixo custo, portátil e acessível (BERKER *et al.*, 2013; KANG, N.; SUMMERS; CAURAUGH, 2016a).

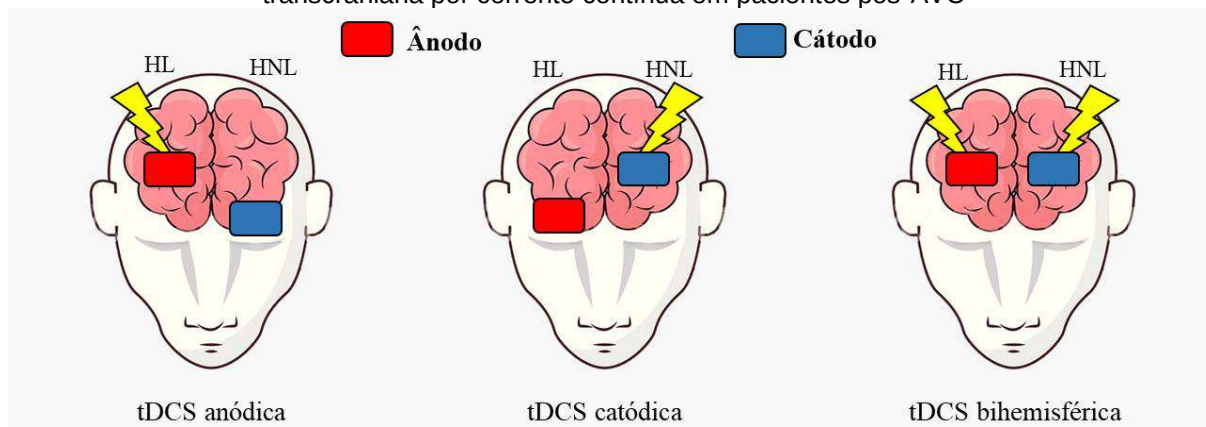
Através de uma corrente contínua de baixa intensidade aplicada sobre o couro cabeludo por meio de dois eletrodos de superfície (SADOWSKI, 2008), a tDCS é

utilizada clinicamente para modular a atividade cerebral. Essa modificação da atividade cerebral pode promover um aumento do desempenho motor (NITSCHKE, Michael A. *et al.*, 2003) quando a tDCS é aplicada sobre M1, por exemplo (HUMMEL, F. *et al.*, 2005; PAULUS, W., 2003). No cenário terapêutico, é importante enfatizar que a estimulação pode melhorar a aprendizagem de habilidades motoras (REIS; FRITSCH, 2011).

Como dito, a tDCS é aplicada através de dois eletrodos, um eletrodo carregado positivamente (estimulação anódica) e outro carregado negativamente (estimulação catódica). Alguns estudos anteriores em modelos animais (BINDMAN; LIPPOLD; REDFEARN, 1964; GARTSIDE, 1968) e humanos (NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W., 2000, 2001) demonstraram que tDCS anódica pode aumentar a excitação do córtex motor, enquanto que a catódica promove a diminuição da excitabilidade cortical.

Pós-AVC, a tDCS tem sido aplicada em três modelos de montagem cefálica: (i) tDCS anódica, (ii) tDCS catódica e (iii) tDCS bihemisférica (SIMONETTA-MOREAU, 2014) (Figura 3).

Figura 3. Representação dos tipos de montagem cefálica anódica sobre o hemisfério lesionado, catódica sobre o hemisfério não lesionado e bihemisférica em ambos os hemisférios da estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes pós-AVC



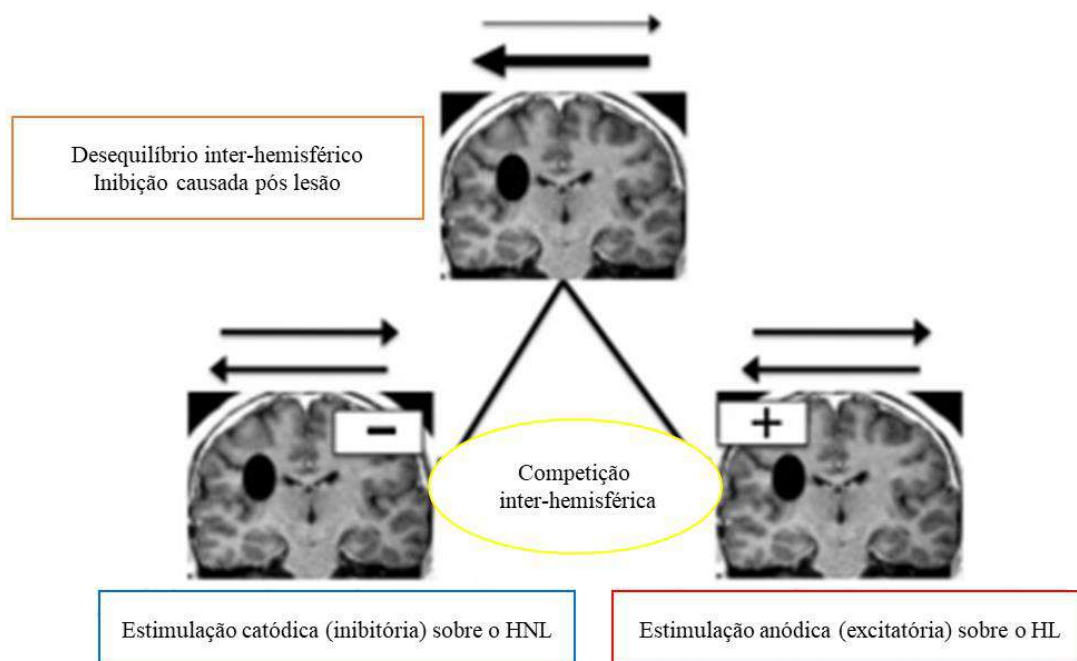
Legendas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; tDCS: do inglês, *transcranial direct current stimulation*; HL: Hemisfério lesionado; HNL: Hemisfério não-lesionado.

Fonte: A autora.

O modelo de competição inter-hemisférica (Figura 3) (NOWAK, Dennis A. *et al.*, 2009; YAO *et al.*, 2020) tem sido a base teórica para as montagens da tDCS pós-AVC. Este modelo assume que após a lesão ocorre uma inibição inter-hemisférica hiperativa do córtex M1 contralesional sobre o córtex M1 ipsilateral à lesão, através do corpo caloso. Portanto, a atividade do córtex M1 do HNL deve ser inibida (KANG, N.; WEINGART; CAURAUGH, 2018), enquanto que no HL pós-AVC apresenta uma

diminuição da atividade do córtex M1 e, precisa ser estimulado (BOLOGNINI, Nadia *et al.*, 2011).

Figura 4. Modelo de competição inter-hemisférica.



Legenda: Hemisfério não lesionado (HNL); Hemisfério lesionado (HL).

Fonte: Adaptada de (HUMMEL, F. C.; COHEN, 2006).

O modelo da competição inter-hemisférica pressupõe que um déficit motor pode surgir tanto de uma atividade cortical reduzida do HL, quanto de uma inibição desproporcional do hemisfério não lesionado sobre o lesionado (FREGNI, Felipe; PASCUAL-LEONE, 2007; NOWAK, Dennis A. *et al.*, 2009). Enquanto que no pós-AVC, ocorre esse desequilíbrio da excitabilidade motora entre os dois hemisférios cerebrais e uma inibição assimétrica (MURASE *et al.*, 2004), em indivíduos saudáveis, essa comunicação inter-hemisférica é de forma simétrica, ou seja, há o equilíbrio na inibição inter-hemisférica (ACKERLEY *et al.*, 2016).

Outras teorias também são apresentadas para justificar a assimetria das atividades inter-hemisférica pós-AVC, como a teoria da vicariação. Esta teoria consiste na ideia de que áreas não-lesionadas em ambos os hemisférios podem assumir a função ou aumentar a atividade de áreas lesionadas promovendo a recuperação. Assim, ela propõe que o HNL seja estimulado (excitado) e, estudos recentes mostram que a estimulação excitatória do HNL promoveu uma adaptação positiva na recuperação motora de pacientes pós-AVC (HARRIS-LOVE;

HARRINGTON, 2017; LEVY *et al.*, 2016; MCCAMBRIDGE; STINEAR, J. W.; BYBLOW, 2018).

Uma outra teoria consiste no modelo bimodal de recuperação do equilíbrio, na qual sustenta que a extensão da lesão e a integridade do trato corticoespinhal (nível de reserva estrutural) podem ser determinantes para identificar se o desequilíbrio inter-hemisférico com um processo adaptativo ou mal-adaptativo (DI PINO *et al.*, 2014). Neste modelo, o aumento da atividade do HNL parece ser um processo adaptativo na presença de baixo nível de reserva estrutural (maior área afetada e danos graves) e mal adaptativo na existência de bom nível de reserva estrutural (menor área lesionada e danos mínimos) (DI PINO *et al.*, 2014).

3.4 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS) COMO FERRAMENTA ADJUVANTE A FISIOTERAPIA

Na prática clínica, inúmeras abordagens de reabilitação têm demonstrado promover a recuperação motora funcional pós-AVC (DOBKIN; DORSCH, 2013; VEERBEEK *et al.*, 2014; WOLDAG; HUMMELSHEIM, 2002; ZOROWITZ, R.; BRAININ, 2011). De modo geral, a estimulação sensorial e a prática motora repetitiva ou a realização de tarefas em demanda promovem a neuroplasticidade e a reorganização cerebral em pacientes com AVC, resultando em uma recuperação motora e funcional mais aperfeiçoada (CHEN, J.-C.; SHAW, 2014). Nesse cenário, a fisioterapia neurofuncional vem ganhando destaque na reabilitação de MS, por proporcionar a neuroplasticidade por uso dependente e a recuperação funcional, que ocorre principalmente nos primeiros 6 meses (ACKERLEY *et al.*, 2016).

Assim, protocolos de reabilitação motora de MS podem ser realizados por alguns métodos de neurorreabilitação, como a terapia de restrição e indução do movimento (mCIMT, do inglês *modified constraint-induced movement therapy*) (SIRTORI *et al.*, 2009) e treinamento robótico (EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019; KREBS, Hermano Igo *et al.*, 2008), que mostram resultados significativos na melhora da função motora de MS por meio da avaliação da FMA-UE. Evidências apoiaram a ideia de que a reorganização plástica cortical relacionada à recuperação e as mudanças de ativação após os métodos de treinamento acima citados, podem ser aplicados em pacientes pós-AVC crônico (LEE, K. E.; CHOI; JEOUNG, 2022; POLLOCK *et al.*, 2014).

De fato, a reabilitação tem mostrado ser necessária na facilitação da mudança neuroplástica, bem como para a melhora na recuperação (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012). Somado a intervenções terapêuticas tradicionais, as técnicas de neuromodulação podem também ser capazes de produzir neuroplasticidade (BYRNES *et al.*, 2001) e de potencializar a recuperação motora de MS, resultando em melhores resultados clínicos pós-AVC (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012).

Baseado em uma meta-análise recente (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a), a intervenção da tDCS associado a técnicas de reabilitação para recuperação de MS mostra que na fase aguda, não apresenta uma diferença significativa. No entanto, foram analisados apenas dois estudos nessa fase do pós-AVC e, deve ser interpretado com muita cautela, além do que ambos os estudos apresentam uma grande heterogeneidade. Dados apresentam que na fase subaguda (quatro estudos), também não apresenta diferença significativa entre a tDCS e a tDCS sham, já na fase crônica (dez estudos) houve uma melhora moderada e com diferença significativa da recuperação sensório-motora do MS através da FMA-UE nos grupos de estimulação quando comparado ao sham (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a).

Os pesquisadores, acreditam que a eficácia da intervenção com tDCS seja potencializadora no estágio agudo/subagudo e diminui na fase crônica (BALLESTER *et al.*, 2019; VERHEYDEN, Geert *et al.*, 2008). Contudo, essa maneira de ver a recuperação precisa ser mudada, pois os resultados dessa meta-análise sugerem que a eficácia da tDCS na fase crônica pode ser um grande transformador na melhora funcional desses pacientes (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a). Em concordância a esse resultado, referente a fase crônica, uma outra meta-análise só faz enfatizar ainda mais esse achado mostrando efeitos positivos e significativos da tDCS na capacidade de produção de força no MS parético (KANG, N.; SUMMERS; CAURAUGH, 2016b).

Para o entendimento sobre a neuroplasticidade, ou seja, mecanismo plástico cerebral pós-AVC, é importante saber que parte do princípio de que a área cerebral que sofreu a lesão, como por exemplo, o HL, pode ser suprida funcionalmente por áreas cerebrais não afetadas (SOUZA, 2004).

3.5 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA PLASTICIDADE NEURONAL DECORRENTE DA TDCS

Uma das principais formas da neuroplasticidade é a plasticidade que ocorre a nível sináptico. Tal forma de neuroplasticidade é considerada ser a base dos modelos

celulares de aprendizagem, como a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*). Na LTP ocorre um aumento na eficácia sináptica dos neurônios, na LTD uma diminuição dessa eficácia é observada (MALENKA; BEAR, 2004).

LTP e LTD são frequentemente induzidos em sinapses glutamatérgicas, localizadas nas espinhas dendríticas do neurônio pós-sináptico. O glutamato, que é o neurotransmissor liberado pelo terminal do axônio para a sinapse, atua nos receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA), que são presentes na membrana pós-sináptica. Os receptores AMPA e NMDA são compostos por canais iônicos que se abrem quando o glutamato é liberado no terminal do axônio e se liga a ele. Os receptores AMPA são permeáveis aos íons de Na^+ , que entram no citoplasma e sendo portadores de cargas elétricas positivas, causam despolarização do neurônio (potencial pós-sináptico excitatório - PPSE). Quando acontece do glutamato se ligar aos receptores NMDA, cujos canais são permeáveis aos íons de Na^+ e Ca^{2+} e, mesmo estando abertos, não conseguem passar nenhum dos dois, pois o Na^+ e Ca^{2+} são bloqueados pelos íons de Mg^{2+} . Os receptores NMDA só conseguem ser permeáveis aos íons, após a eliminação do bloqueio do magnésio, removido pela despolarização produzida anteriormente pela entrada de íons de Na^+ por meio dos canais do AMPA (SADOWSKI, 2008).

Posteriormente, os canais de receptores NMDA desbloqueados contribuem para um influxo adicional de íons de Na^+ que faz com que a despolarização existente aumente e se prolongue. Em conjunto com o Na^+ , os íons de Ca^{2+} entram no neurônio pós-sináptico através dos canais do receptor de NMDA. Assim, o Ca^{2+} se liga à proteína calmodulina e forma o complexo Ca^{2+} /calmodulina (CaM) (SADOWSKI, 2008).

Na estimulação da tDCS anódica do axônio pré-sináptico há o acúmulo de grandes quantidades de íons Ca^{2+} e CaM no neurônio pós-sináptico. Alto nível de CaM ativa a proteína quinase II dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII), que passa a desempenhar um papel crucial na indução de LTP. Primeiramente, fosforila as proteínas receptoras de AMPA, aumentando a permeabilidade do canal receptor aos íons Na^+ . Em segundo, promove o tráfego de receptores AMPA. Antes de ocorrer a indução da LTP, um pequeno número de receptores AMPA está associado à membrana pós-sináptica e, tendo a maioria armazenada no citoplasma. Com o efeito da CaMKII, os receptores AMPA armazenados, migram para as espinhas dendríticas,

sendo incorporados à membrana pós-sináptica. Uma maior quantidade de receptores AMPA ativos na membrana pós-sinápticas, faz com que haja um aumento da eficácia da sinapse conectando os dois neurônios(SADOWSKI, 2008).

Já na estimulação da tDCS catódica do axônio pré-sináptico promove a indução de LTD que leva a um acúmulo menor de íons Ca^{2+} e CaM no neurônio pós-sináptico. O baixo nível de CaM, não ativa o CaMKII, mas ativa as fosfatases de proteínas. As proteínas fosfatases, que desfosforilam e inativam proteínas, agem de forma contrária às proteínas quinases, que fosforilam e ativam proteínas. Dessa forma, a prevalência de fosfatases de proteínas na célula ocorre uma menor ligação de glutamato pelos receptores AMPA, prejudicando o tráfego de receptores AMPA armazenados no citoplasma para a membrana pós-sináptica. Resultando numa sinapse menos sensível ao glutamato e menos eficiente na transmissão da excitação, assim sendo a essência da LTD (SADOWSKI, 2008).

3.6 EFEITO DA TDCS E FATORES QUE INFLUENCIAM NA RECUPERAÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR

Como descrito no tópico anterior, os efeitos modulatórios da tDCS podem ocorrer via mecanismos neuroplásticos, através de uma plasticidade sináptica do tipo LTP e LTD (FRITSCH *et al.*, 2010).

Com a descoberta de que o cérebro é plástico, aumenta a possibilidade de os resultados clínicos ainda serem melhores com terapias que induzam uma melhor plasticidade e que facilitem o aprendizado (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012). O aumento da excitabilidade do córtex cerebral tem sido correlacionado com a recuperação da função motora e com o aprendizado motor (BYRNES *et al.*, 2001; GULINO *et al.*, 2007).

Com isso, apresenta oportunidades para a fisioterapia, visto que para um protocolo com o objetivo de aprendizagem motora, pode ser eficaz aumentar a excitabilidade cortical, com a utilização da tDCS antes das intervenções. No âmbito da neuromodulação, a utilização da tDCS antes da terapia é conhecida como técnica *priming* e, quando utilizada, causa um efeito potencializador, com resultados clínicos mais eficazes do que quando obtidos apenas com as terapias sozinhas (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012).

O momento ideal para ser utilizada a tDCS na reabilitação, ou seja, no treinamento motor, ainda é bastante discutido, mas evidências apontam de que seu

efeito *priming*, ou seja, antes da prática motora, de fato, melhora a função motora do MS comprometido (LIAO *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2016). Em contrapartida, uma meta-análise mostrou que a aplicação durante a terapia apresentou efeito moderado e significativo na melhora da função motora e, quando aplicada antes da terapia, não apresentou melhora significativa. Contudo, os autores sugerem que o resultado negativo da aplicação antes da terapia pode ter sido a alta heterogeneidade entre os estudos e, assim, a sua potencial eficácia ter sido mascarada (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a).

Apesar da heterogeneidade entre os estudos da evidência citada acima, o resultado da eficácia geral da tDCS dos estudos foi significativo, apresentando melhora da recuperação sensório-motora do MS através da FMA-UE (VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a), sendo assim já bem estabelecido.

Porém, alguns fatores clínicos podem influenciar no efeito produzido pela tDCS na recuperação da função motora do MS, como a cronicidade (agudo, subagudo ou crônico), nível basal de comprometimento motor, local da lesão e, também alguns parâmetros da tDCS, como o tipo de estimulação (anódica, catódica ou bihemisférica), densidade da corrente, densidade de carga, tempo de estimulação, se aplicada sozinha ou como terapia adjuvante, se antes ou depois da reabilitação e quanto ao número de sessões realizadas (KANDEL *et al.*, 2012; SIMONETTA-MOREAU, 2014; VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a). O número ideal de sessões necessárias para promover os benefícios da tDCS sobre a recuperação do MS de pacientes pós-AVC ainda não foi estabelecido.

3.7 DOSE-RESPOSTA DO NÚMERO DE SESSÕES DA TDCS NA RECUPERAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR NO PÓS-AVC CRÔNICO

Vários estudos tentaram identificar os parâmetros ideais da tDCS para promover a recuperação motora pós-AVC, mas devido a heterogeneidade dos protocolos de estimulação, dos perfis clínicos e das medidas de resultado, limita as conclusões sobre sua eficácia, com uma grande variabilidade de respostas (ORRÙ *et al.*, 2020; VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a).

Em período recente, especialistas europeus, sob responsabilidade de reunir conhecimento sobre o estado da arte do uso terapêutico da tDCS, a fim de desenvolver o capítulo Europeu da Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica,

elaboraram diretrizes baseadas em evidências sobre o seu uso terapêutico. Entretanto, ainda permanece controverso quanto a reabilitação do comprometimento motor pós-AVC (LEFAUCHEUR *et al.*, 2017).

Em estudo de meta-análise foi observado os efeitos parâmetros dependentes da tDCS na recuperação sensório-motora do MS. Os resultados apontam para um tamanho de efeito maior na montagem bi-hemisférica, em pacientes crônicos, uma dose-resposta positiva na densidade de corrente e na densidade de carga, ou seja, quanto maior a densidade, melhor a recuperação motora do MS e, uma dose-resposta negativa com o tamanho do eletrodo, quanto menor o tamanho do eletrodo, melhor a recuperação do MS através da Escala de Fugl-Meyer – seções III e IV para MS (do inglês, *Fugl-Meyer Assessment –Upper Extremity Scale (FMA-UE)*). Com relação a dose-reposta do número de sessões, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos na recuperação do MS e apontaram a necessidade em realizar estudos que analisem o número de sessões para identificar com confiança qual parâmetro traz essa eficácia na reabilitação (CHHATBAR *et al.*, 2016).

Alguns estudos vêm mostrando que a tDCS, mesmo com a variabilidade de parâmetros e protocolos de intervenção, apresentaram resultados positivos quanto ao efeito terapêutico, com melhora do comprometimento sensório-motor do MS (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021; ALLMAN *et al.*, 2016; BEAULIEU *et al.*, 2019; EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019; LIAO *et al.*, 2020; LINDENBERG, R. *et al.*, 2010; NAIR, D. G. *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2016; STRAUDI *et al.*, 2016; WU, D. *et al.*, 2013).

Estudo que adotou como parâmetro o número de 10 sessões produziu um resultado significativo quanto à melhora da função motora do MS (STRAUDI *et al.*, 2016), assim como o estudo que aplicou a tDCS com uma quantidade de 12 sessões de intervenção (ROCHA *et al.*, 2016).

Estudos, que também adotaram protocolo de intervenção com 12 sessões de tDCS, mostraram uma melhora significativa da função motora do MS nos grupos de estimulação tanto para a estimulação bihemisférica (BEAULIEU *et al.*, 2019) quanto nas estimulações anódica e catódica (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021). Na análise entre grupos da mudança do estado basal para o pós-intervenção, houve melhora significativa no domínio da função da mão, tendo uma tendência de superioridade do grupo anódico sobre o catódico e sobre o grupo controle (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021).

Outros ensaios clínicos randomizados (ECR) realizaram seus procedimentos experimentais com número de sessões maiores, com 20 (LIAO *et al.*, 2020) e 36 sessões (EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019). Ambos estudos apresentaram uma melhora significativa do efeito da tDCS sobre a recuperação sensório-motora do MS nos grupos de estimulação, como também no sham, um associou à estimulação com a terapia de espelho (do inglês, *mirror therapy* - MT), e o outro utilizou a tDCS ao treino robótico (EDWARDS, D. J. *et al.*, 2019; LIAO *et al.*, 2020).

Semelhante ao estudo citado anterior (LIAO *et al.*, 2020), quanto ao número de sessões de tDCS, sendo 20 sessões, um outro estudo teve seu resultado bem parecido, no que se diz respeito a melhora significativa da função motora do MS, em ambos os grupos, de estimulação e sham, porém o primeiro sendo de tDCS anódica, enquanto que o outro com protocolo de tDCS catódica (WU, D. *et al.*, 2013). Ambos, obtiveram aumento da pontuação da FMA-UE no pós-intervenção.

Estudos com números de sessões menores que 10 são apenas três, um fazendo com nove sessões (ALLMAN *et al.*, 2016) e os outros dois com cinco (LINDENBERG, R. *et al.*, 2010; NAIR, D. G. *et al.*, 2011). O protocolo de intervenção da tDCS variou em anódica (ALLMAN *et al.*, 2016), catódica (NAIR, D. G. *et al.*, 2011) e bihemisférica (LINDENBERG, R. *et al.*, 2010), mesmo assim, os estudos apresentaram melhora significativa em ambos os grupos. Porém os estudos com cinco sessões, mesmo sendo montagem cefálica distintas, apresentaram também diferença significativa entre os grupos de estimulação com o sham, no pós-tratamento quando comparado ao estado basal.

Nota-se de fato, que independentemente do protocolo adotado referente a montagem cefálica da tDCS e do treino motor, os resultados têm uma tendência de serem positivos quanto a recuperação sensório-motora em ambos os grupos, exceto um estudo para o grupo sham (BEAULIEU *et al.*, 2019) e, alguns estudos com resposta mais potencializada entre grupos quando comparados às mudanças do pós-reabilitação com o estado basal (ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021; LINDENBERG, R. *et al.*, 2010; NAIR, D. G. *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2016). No entanto, com ampla variabilidade do número de sessões.

É de grande importância que se investigue qual a melhor dose-resposta do número de sessões, visto que a análise é focada numa população cuja incidência cresce cada vez mais, o pós-AVC e, devido as suas limitações nas atividades de vida

diária (AVD) e limitação da sua inserção na sociedade, se faz um ressaltar a busca de uma recuperação mais rápida e eficaz.

Com as incapacidades que o AVC desenvolve, as pessoas precisam de uma reabilitação precoce e direcionada, assim, sendo inseridas o mais brevemente possível de volta a execução de suas funções e habilidades, como também a participação social que fazem parte do contexto da CIF, que avalia o paciente como um todo em sua funcionalidade. Dessa forma, o estudo traz benefício à população do AVC, quanto ao retorno das AVD e a redução do custo da reabilitação, mesmo na fase crônica da doença.

Apesar de ter estudos que analisaram com cinco sessões de intervenção da tDCS, a análise realizada não foi direcionada à quantidade mínima de sessões para se ter uma mudança clínica importante. Diante disso, analisar uma quantidade ideal e mínima de sessões que promova uma melhora eficaz na recuperação sensório-motora do MS, de forma mais acelerada, se torna uma busca importante para um direcionamento mais assertivo na prática clínica. Sugere-se até o momento, não ter conhecimento.

Os estudos citados e apresentados no quadro 1, foram selecionados com base na aplicabilidade de múltiplas sessões de tDCS, sendo utilizado como terapia adjuvante na reabilitação motora de pacientes com comprometimento sensório-motor do MS no pós-AVC crônico. No quadro 1, apresenta a dose-resposta do número de sessões quanto a eficácia da tDCS sobre a recuperação sensório-motora do MS através da FMA-UE, que cada estudo adotou.

Estudos	Tipo de estudo	Pacientes	Tempo de lesão	Protocolo de intervenção	Parâmetros da tDCS	Nº sessões	Resultado da dose-resposta
(ADEAGBO; OLAWALE; GBIRI, 2021)	ECR, mono-cego e controlado.	78; (26) Grupo A: tDCS anódica + RFTOP versus (27) Grupo B: tDCS catódica + RFTOP versus (25) Grupo C: Apenas RFTOP	≥3 meses	tDCS anódica (córtex M1do HL) (20 minutos) + RFTOP (60 minutos); tDCS catódica (córtex M1 do HNL) (20 minutos) + RFTOP (60 minutos); RFTOP (60 minutos).	1,6 mA; 20 minutos.	12	Houve melhora da função motora do MS em todos os grupos no pós-intervenção quando comparado ao estado basal: anódico, catódico e controle, sendo maior o efeito na anódica. Na comparação dentro do grupo, houve diferença estatisticamente significativa em domínios: função motora do MS, extremidade superior, punho e mão nos 3 grupos, enquanto não houve diferença estatisticamente significativa no domínio da coordenação. Já na comparação entre grupos das médias das mudanças do basal para o pós-intervenção, houve melhora significativa no domínio mão. A mudança significativa foi observada entre o grupo anódico contra o grupo catódico e o grupo anódico contra o grupo controle.

(LIAO <i>et al.</i> , 2020)	ECR, duplo-cego e sham controlado.	28; Grupos: (8) SEQ: tDCS seq. + MT <i>versus</i> (12) CON: tDCS con. + MT <i>versus</i> (8) SHAM: tDCS sham + MT.	>6 meses	tDCS anódica (córtex M1 do HL); tDCS anódica (20m) + MT (20m).	2 mA; 20 minutos.	20	Melhora significativa da função do MS do pré para o pós-intervenção em todos os grupos.
(EDWARDS, D. J. <i>et al.</i> , 2019)	ECR, duplo-cego e sham-controlado.	77; (37) tDCS robótica <i>versus</i> (40) tDCS sham	>6 meses	tDCS anódica (córtex M1 do HL); tDCS anódica (20 minutos) + ao mesmo tempo da RT (1 hora)	2 mA; 20 minutos.	36	Melhora significativa da função motora em ambos os grupos quando comparado ao estado basal.
(BEAULIEU <i>et al.</i> , 2019)	ECR piloto, duplo-cego e sham-controlado.	14; (7) tDCS real-tDCS + PRT program <i>versus</i> (7) tDCS sham + PRT program	>6 meses	tDCS bihemisférica (ânodo no córtex M1 do HL e cátodo no córtex M1 do HNL); tDCS real ou tDCS sham (20 minutos) + PRT (60 minutos), simultaneamente.	2 mA; 20 minutos.	12	Melhora significativa da recuperação motora do MS apenas no grupo tDCS real do pré para o pós-intervenção.
(ALLMAN <i>et al.</i> , 2016)	ECR, duplo-cego sham controlado.	24; Grupos: (11) tDCS anódica +	≥1 mês	tDCS anódica (córtex do HL); tDCS anódica	1mA; 20 minutos	9	Melhora da função do MS em ambos os grupos no pós-intervenção comparado ao estado basal.

		GRASP <i>versus</i> (13) tDCS sham + GRASP		(20 minutos) + GRASP (1 hora)			
(ROCHA <i>et al.</i> , 2016)	ECR, duplo-cego e sham-controlado.	21; Grupos: (7) tDCS anódica + mCIT <i>versus</i> (7) tDCS catódica + mCIT <i>versus</i> (7) tDCS sham + mCIT.	>6 meses.	tDCS catódica (córtex M1 do HNL); ou tDCS anódica (córtex M1 do HL); mCIMT (1hora)	1 mA; tDCS anódica (13 minutos), tDCS catódica (9 minutos).	12	Melhora significativa da função motora do MS nos grupos de estimulação e melhora significativa da tDCS anódica comparada com a sham, do pré para o pós-intervenção.
(STRAUDI <i>et al.</i> , 2016)	ECR piloto, duplo-cego e sham-controlado.	23; (12) Grupo experimental: upper extremity robot-assisted training + real-tDCS <i>versus</i> (11) Grupo controle: upper extremity robot-assisted training + sham-tDCS.	crônico	tDCS bihemisférica (ânodo no córtex M1 HL e cátodo no córtex M1 do HNL); tDCS bihemisférica (30 minutos) + RAT (30 minutos) simultaneamente	1 mA; 30 minutos.	10	Melhora significativa da recuperação motora de MS em ambos os grupos.
(WU, D. <i>et al.</i> , 2013)	ECR, duplo-cego e sham-controlado.	90; Grupos: (45) tDCS ativo + PT <i>versus</i>	crônico	tDCS catódica (córtex M1 do HNL); tDCS catódica (20 minutos) 1x/ dia +	1,2 mA; 20 minutos.	20	Função motora do MS melhorou significativamente em ambos os grupos pós-intervenção.

		(45) tDCS sham + PT		PT (30 minutos) 2x/dia			
(NAIR, D. G. <i>et al.</i> , 2011)	ECR, duplo-cego e sham-controlado.	14; (7)Grupo catodal: tDCS catódica + OT <i>versus</i> (7)Grupo sham: tDCS sham + OT	crônico	tDCS catódica (córtex M1 do HNL); tDCS catódica (30 minutos) + OT (60 minutos), simultaneamente.	1 mA; 30 minutos.	5	Melhora da função motora do MS em ambos os grupos, mas apresentando uma melhora significativa da mudança da função motora do MS no grupo catodal comparado ao grupo sham.
(LINDENBERG, R. <i>et al.</i> , 2010)	ECR, duplo-cego e sham-controlado.	20; Grupos: (10) tDCS real + PT/OT <i>versus</i> (10)tDCS sham + PT/OT	≥5 meses	tDCS bihemisférica (ânodo no córtex M1 HL e cátodo no córtex M1 do HNL); tDCS bihemisférica (30 minutos) + PT/OT (60 minutos), simultaneamente.	1,5 mA; 30 minutos.	5	Melhora da função motora do MS em ambos os grupos, mas houve uma diferença significativa no pós-intervenção entre os grupos.

Legendas: EC: ensaio clínico randomizado; tDCS: estimulação transcraniana não-invasiva por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation*); tDCS sham: placebo da estimulação transcraniana não-invasiva por corrente contínua; RFTOP: Programa orientado a tarefas funcionais repetitivas (do inglês, *Repetitive functional task-oriented programme*); PRT: Treinamento de resistência progressiva (do inglês, *Progressive resistance training*); PT/OT: Fisioterapia e Terapia Ocupacional (do inglês, *physical therapy/occupational therapy*); RAT: Treinamento de braço assistido por robô (do inglês, *Robot-assisted Arm Training*); RT: treinamento robótico (do inglês, *robotic training*); M1: córtex motor primário; mA: miliamperes; HL: hemisfério lesionado; HNL: hemisfério não lesionado; MS: membro superior; GE: grupo experimental; GC: grupo controle; SEQ: sequencialmente; CON: concomitantemente; GRASP: Programa Suplementar de Braço Repetitivo Graduado (do inglês, *Graded Repetitive Arm Supplementary Program*); MT: terapia de espelho (do inglês, *mirror therapy*); mCIMT: terapia de movimento induzida por restrição modificada (do inglês, *modified constraint-induced movement therapy*); VR: terapia de realidade virtual (do inglês, *virtual reality*); sig.: significativa.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito dose-resposta do número de sessões de tDCS associada a fisioterapia neurofuncional sobre a recuperação sensório-motora do membro superior parético de pacientes pós-AVC crônico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Em pacientes pós-AVC crônico com comprometimento sensório-motor do membro superior:
 - confirmar se o efeito da tDCS anódica sobre o hemisfério lesionado associado a fisioterapia é superior ao da fisioterapia isolada sobre a recuperação sensório-motora do MS;
 - confirmar se o efeito da tDCS catódica sobre o hemisfério não lesionado associado a fisioterapia é superior a fisioterapia isolada sobre a recuperação sensório-motora do MS;
 - analisar a dose-resposta do número de sessões de tDCS associada a fisioterapia (5 *versus* 10 sessões) sobre a recuperação sensória-motora do MS;
 - estabelecer 5 ou 10 sessões como o número mínimo de sessões de tDCS associada com a fisioterapia na promoção da recuperação sensório-motora do MS.

5 MÉTODOS

O detalhamento metodológico da pesquisa segue descrito abaixo.

5.1 DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A presente pesquisa é um estudo do tipo ensaio clínico piloto, duplo-cego, randomizado e sham-controlado, delineado segundo *checklist do Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para ensaios clínicos, com indivíduos com diagnóstico de AVC crônico. Este estudo foi realizado entre Novembro de 2017 e Janeiro de 2019, no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife/PE).

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzido respeitando a Declaração de *Helsinki* (1964). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), número de aprovação 446.016 (ANEXO A) e registrado em www.clinicaltrials.gov (NCT03446378 - ANEXO B).

Todos os participantes voluntários foram informados sobre os procedimentos experimentais, antes de iniciar a coleta, e assim, encaminhados para assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; APÊNDICE B). O termo informou sobre os objetivos da pesquisa, bem como todos os procedimentos experimentais que seriam executados, riscos e benefícios para os participantes. Outro ponto importante, informado também, foi que os voluntários poderiam desistir de colaborar com a pesquisa a qualquer momento, sem correr prejuízo com sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou esta pesquisa.

5.3 POPULAÇÃO/ AMOSTRA

A amostra aleatória e não probabilística foi composta de pacientes com diagnóstico pós-AVC crônico, que foram recrutados através de uma lista pré-existente do LANA, como também de encaminhamentos de ambulatorios de centros de referência do estado e através da divulgação da pesquisa em mídia digital e que se enquadraram nos critérios de elegibilidade do estudo.

5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os pacientes foram incluídos na presente pesquisa baseado nos seguintes critérios: (i) diagnóstico de acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquêmico, confirmado por ressonância magnética/tomografia computadorizada; (ii) idade entre 18 e 75 anos; (iii) de ambos os sexos; (iv) ≥ 3 meses após lesão (LÜDEMANN-PODUBECKÁ; NOWAK, Dennis Alexander, 2016; WANG, Z. *et al.*, 2017); e (v) presença de sequelas sensório-motoras no membro superior.

Os pacientes foram excluídos se tivessem: (i) outras lesões neuromusculoesqueléticas; (ii) déficits cognitivos avaliados pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ≤ 18 pontos (COCKRELL; FOLSTEIN, [s.d.]); (iii) contraindicações para uso da tDCS, como a presença de lesão estrutural do crânio, de acordo com a segurança de uso da tDCS (BIKSON *et al.*, 2016a); (iv) realizado atendimento fisioterapêutico em outro local durante o período de intervenção do protocolo do estudo e (v) alterado, em menos de 3 meses, os medicamentos que modificam a excitabilidade do córtex e influenciam o tônus muscular.

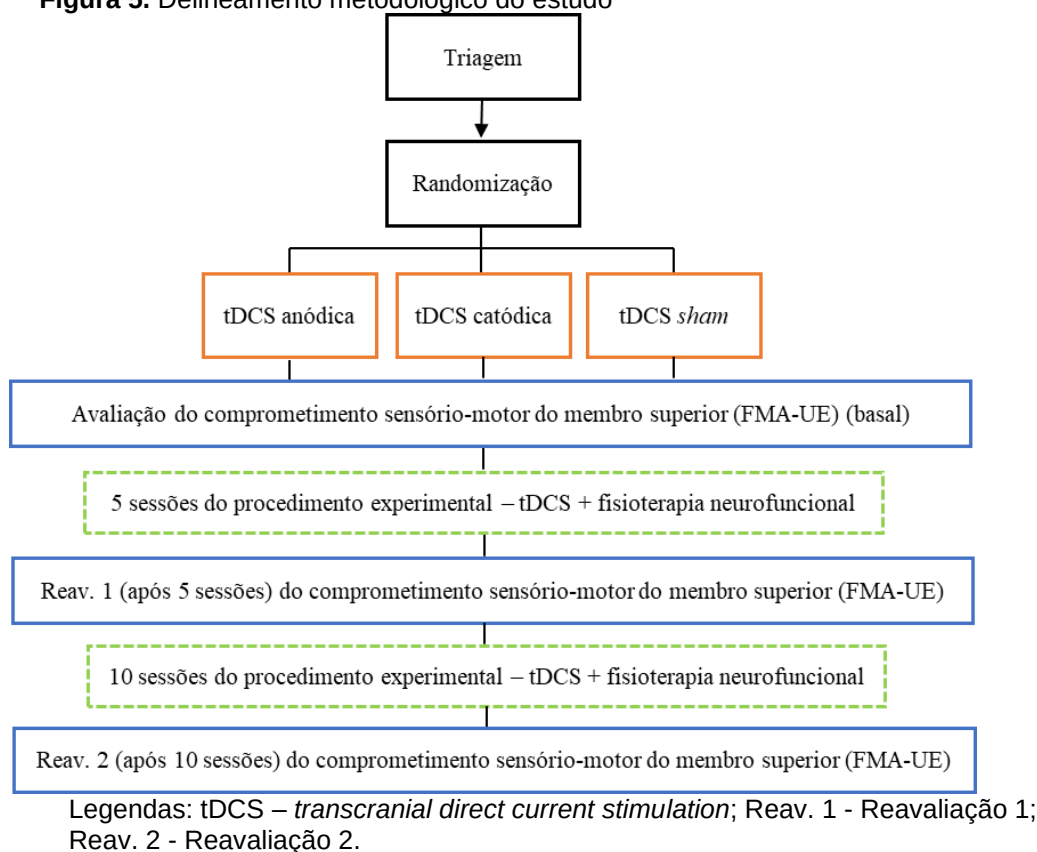
Foram adotados os critérios de descontinuidade da coleta se: (i) houvesse mais de 2 faltas e (ii) houvesse instabilidade hemodinâmica durante a pesquisa.

5.5 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Inicialmente todos os voluntários foram submetidos a uma triagem por telefone para verificação dos principais critérios de elegibilidade. Posteriormente, foi realizada uma triagem presencial para verificação dos outros critérios de elegibilidade e entrevista para obtenção das seguintes características demográfica (idade e sexo), clínica (tempo de lesão, lado dominante do membro superior, lateralidade da hemiparesia do membro superior) e uso de medicamentos.

Posteriormente, os pacientes elegíveis foram randomizados em 3 grupos: (i) tDCS anódica, (ii) tDCS catódica e (iii) tDCS *sham*. Todos os voluntários, em seus respectivos grupos, foram submetidos à avaliação da FMA-UE, para avaliar o comprometimento sensório-motor do membro superior, antes do protocolo de intervenção (avaliação basal), após 5 e 10 sessões.

O delineamento do estudo está ilustrado na figura 3.

Figura 5. Delineamento metodológico do estudo

5.6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste tópico está descrito os procedimentos realizados no presente estudo, como o processo para a realização dos protocolos de intervenção e os instrumentos de avaliação.

Os protocolos de sessões de tDCS e as sessões de fisioterapia foram realizadas no mesmo dia, seguindo a ordem respectivamente e, totalizando 10 sessões em dias consecutivos, de segundas às sextas-feiras, durante 2 semanas.

5.6.1 Randomização, sigilo de alocação e cegamento

A randomização dos pacientes que foram elegíveis para a pesquisa foi feita por meio do site www.randomization.com por um pesquisador externo que não teve envolvimento em nenhuma das etapas da pesquisa. Para manter o sigilo de alocação e o mascaramento, a randomização foi transcrita em um papel mantido dentro de um envelope opaco e lacrado. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente em 3 grupos: (i) tDCS anódica; (ii) tDCS catódica e (iii) tDCS *sham*.

Os pesquisadores que eram responsáveis em conduzir as sessões de fisioterapia neurofuncional, bem como as avaliações e os resultados da pesquisa,

eram cegos para a aplicação da tDCS. Os pacientes, somado a esses pesquisadores, não tiveram o acesso à alocação dos grupos, caracterizando este estudo como duplo-cego.

5.6.2 Protocolo de Intervenção da tDCS

Antes de iniciar a aplicação da tDCS, todos os participantes foram orientados a sentarem na cadeira e ficarem o mais confortável possível para aplicação da estimulação. A tDCS foi composta por 2 eletrodos emborrachados, condutores de eletricidade, aplicados no couro cabeludo dos voluntários, com dimensão de 35cm², envolvidos por esponja úmida de soro fisiológico.

Através dos eletrodos de superfície conectados a um eletroestimulador (Neuroconn - Alemanha) foram aplicadas correntes elétricas contínuas com intensidade baixa de 2 mA e duração de 20 minutos. No grupo tDCS anódica, o ânodo foi posicionado sobre o córtex M1 do HL, C3 ou C4, de acordo com o sistema internacional 10x20 de localização dos eletrodos da eletroencefalografia, e o cátodo sobre a região supraorbitária contralateral. No grupo tDCS catódica, o cátodo foi posicionado sobre o córtex M1 do HNL, C3 ou C4, e o ânodo posicionado sobre a região supraorbitária contralateral. No grupo tDCS *sham*, foi aplicada a montagem do grupo tDCS anódica, mas o equipamento foi desligado 30 segundos após o início, fazendo com que o paciente não percebesse a diferença com a estimulação real.

No final do protocolo de estimulação, foi aplicado aos voluntários um questionário estruturado sobre a presença dos efeitos adversos (BRUNONI, Andre Russowsky *et al.*, 2011), como coceira, sensação de queimação, dor de cabeça, formigamento, entre outros.

5.6.3 Intervenção da Fisioterapia Neurofuncional

Todos os voluntários, foram submetidos ao protocolo de sessão de fisioterapia neurofuncional após o término da tDCS, que consistiu em cinesioterapia para reabilitação do comprometimento sensório-motor do MS, durante 45 minutos, seguindo uma progressão com níveis diferentes de dificuldade, baseado nos princípios da aprendizagem motora e da neuroplasticidade, e com referência na evidência científica (KLEIM; JONES, 2008; VEERBEEK *et al.*, 2014).

A fisioterapeuta responsável pela conduta fisioterapêutica, traçou objetivos de acordo com a queixa principal de cada paciente e dados da avaliação. Todas as

fisioterapeutas realizaram capacitação para a realização dos exercícios com mesma intensidade manual e padronização dos mesmos. E para se evitar viés de condução, a fisioterapeuta responsável pela fisioterapia neurofuncional não realizava a aplicação da tDCS.

5.6.4 Avaliação Clínica

Antes dos procedimentos experimentais foram coletados dados demográficos (idade e sexo) e clínicos (lado dominante do membro superior, lateralidade da hemiparesia do membro superior e tempo de lesão), para caracterização da amostra. Este tópico apresenta a avaliação realizada no estudo para avaliar a recuperação sensório motora do MS dos pacientes.

5.6.4.1 Avaliação de Fugl-Meyer - Upper Extremity (FMA-UE)

A FMA-UE é composta por 33 itens de domínio motor e coordenação velocidade da secção do membro superior, cada item contendo uma escala ordinal de 3 níveis: (0) não pode ser realizado, (1) realizado parcialmente e (2) realizado completamente, que ao final totaliza em 66 pontos, quanto maior o escore, melhor a função motora do membro superior (DU *et al.*, 2019; GOWLAND *et al.*, 1993; MAKI *et al.*, 2006; SAES *et al.*, 2019; SCHIEFELBEIN *et al.*, 2019).

5.7 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva dos dados por meio da apresentação de medidas de média e desvio padrão para as variáveis paramétricas quantitativas e percentual para as variáveis qualitativas. A distribuição normal dos dados foi verificada através do teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*.

Para comparações entre os grupos (tDCS anódica, tDCS catódica e tDCS *sham*) foram realizadas de acordo com as características clínicas e demográficas das amostras. O teste do qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas e os testes de *Kruskal-Wallis* e *ANOVA one-way* para variáveis contínuas.

Para a FMA-UE, foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas 3 x 3, utilizada para o fator tempo, o intra-sujeito (antes e após 5 e 10 sessões) e inter-sujeitos, o fator grupo (tDCS anódica, tDCS catódica e tDCS *sham*). Em seguida, a validade da esfericidade foi avaliada pelo teste de Mauchly e, corrigido pelo teste de Greenhouse-Geisser, quando foi necessário. O teste t pareado foi utilizado para verificar diferenças

intra-grupo, na comparação da avaliação basal e pós-intervenção (basal *versus* após 5 sessões e basal *versus* após 10 sessões). Através do teste ANOVA one-way, uma comparação complementar entre os grupos foi feita considerando a diferença dos escores da FMA-UE após cinco e dez sessões de intervenção com os valores basais. O teste de Tukey foi usado para a análise post-hoc.

Em adição, o percentual de pacientes que alcançaram a diferença mínima clinicamente importante (mCID, do inglês *minimum clinically important difference*) da FMA-UE foi analisado através do teste Qui-Quadrado, para comparar as diferenças inter-grupos após 5 sessões e após 10 sessões. Para avaliação do mCID foi considerada a diferença mínima de 5,00 pontos através da FMA-UE para melhora clínica (PAGE; FULK; BOYNE, 2012). Neste estudo, a pontuação foi categorizada como: (i) sem mudança (abaixo de 5 pontos), (ii) mudança moderada (de 5-10 pontos) e (iii) mudança robusta (acima de 10 pontos).

Todos os dados coletados durante a pesquisa foram armazenados no banco de dados do Microsoft Excel 365 Personal®. Para todas as análises estatísticas foram considerados um nível de significância de 95% ($p < 0,05$) e realizadas no software estatístico IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 23.0, para Windows.

6 RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados e discutidos em formato de artigo científico original intitulado “*Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?*” que foi publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Qualis A1 da CAPES) (APÊNDICE A).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em geral, o presente estudo suporta o benefício da associação da tDCS com a fisioterapia para a recuperação do MS parético de pacientes pós-AVC. Baseado nos resultados pode-se sugerir que apenas cinco sessões sejam suficientes para a tDCS potencializar os efeitos da fisioterapia. Após 5 e 10 sessões, os grupos submetidos a tDCS anódica e catódica apresentaram um percentual de pessoas que atingiram a mCID superior ao grupo sham. Analisando o estadiamento do tamanho do efeito produzido (mudança moderada e robusta), os resultados apontam uma superioridade para os pacientes submetidos à estimulação anódica quando comparado com os submetidos à estimulação catódica.

Diante do contexto clínico, é importante saber quantas sessões mínimas são necessárias para se ter a recuperação do MS, visto que o paciente também busca por essa resposta. A aplicação da tDCS juntamente a fisioterapia se faz necessária para os pacientes pós-AVC crônico com comprometimento sensório-motor do MS, a fim de acelerar os ganhos funcionais e, assim, trazer o mais rápido possível as suas habilidades motoras.

Com essa visão sobre o protocolo referente ao número de sessões apresentada pela pesquisa, se torna como perspectiva futura, uma análise da melhora da função do membro superior, observando a estratificação do grau de comprometimento através da FMA-UE, como também direcionar a escolha do protocolo através de uma avaliação neurofisiológica do nível de reserva estrutural do paciente, e comparar o efeito de várias sessões de tDCS com avaliações clínicas em outros domínios da CIF, como atividade e participação. Essas análises poderiam especificar o número de sessões diante dos protocolos da tDCS, que assumiria esse papel importante na reabilitação ainda mais rápida e eficaz do MS.

REFERÊNCIAS

- ACKERLEY, S. J. *et al.* Primed Physical Therapy Enhances Recovery of Upper Limb Function in Chronic Stroke Patients. **Neurorehabilitation and neural repair**, maio. 2016, v. 30, n. 4, p. 339–348.
- ADEAGBO, C. A.; OLAWALE, O. A.; GBIRI, C. A. O. Transcranial direct current stimulation and repetitive functional task-oriented programme for upper limb functional rehabilitation in stroke survivors. **Physical Therapy Reviews**, 29 jun. 2021, v. 26, n. 6, p. 420-427.
- ALLMAN, C. *et al.* Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. **Science translational medicine**, 16 mar. 2016, v. 8, n. 330, p. 330re1.
- ALMEIDA, P. M. D. DE *et al.* Categorização CIF de instrumentos de medida e intervenções utilizados na Fisioterapia em sujeitos com AVC. **Cadernos de Saúde**, 1 jan. 2016, v. 8, p. 16–37.
- ANG, K. K. *et al.* Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, mar. 2015, v. 96, n. 3 Suppl, p. S79–87.
- BAI, X. *et al.* Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. **Neural plasticity**, 16 nov. 2019, v. 2019, p. 1372138.
- BALLESTER, B. R. *et al.* A critical time window for recovery extends beyond one-year post-stroke. **Journal of neurophysiology**, 1 jul. 2019, v. 122, n. 1, p. 350–357.
- BEAULIEU, L.-D. *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of bilateral transcranial direct current stimulation combined to a resistance training program in chronic stroke survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. **Restorative neurology and neuroscience**, 2019, v. 37, n. 4, p. 333–346.
- BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**. 7 mar. 2017, v. 135, n. 10, p. 146-603.
- BENSENOR, I. M. *et al.* Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey--2013. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, set. 2015, v. 73, n. 9, p. 746–750.
- BERKER, A. O. De *et al.* Predicting the behavioral impact of transcranial direct current stimulation: issues and limitations. **Frontiers in Human Neuroscience**, 4 out. 2013, v. 7, n. 7, p. 613.
- BHATT, N.; MALIK, A. M.; CHATURVEDI, S. Stroke in young adults: Five new things. **Neurology. Clinical practice**, dez. 2018, v. 8, n. 6, p. 501–506.

BIKSON, M. *et al.* **Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016.** *Brain Stimulation*, sep.-out. 2016, v. 9, n. 5, p. 641-661.

_____ *et al.* Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain stimulation**, set. 2016b, v. 9, n. 5, p. 641-661.

BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. **The Journal of physiology**, ago. 1964, v. 172, p. 369-382.

BLEYENHEUFT, Y.; GORDON, A. M. Precision grip in congenital and acquired hemiparesis: similarities in impairments and implications for neurorehabilitation. **Frontiers in human neuroscience**, 30 jun. 2014, v. 8, p. 459.

BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIND, M. S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. **Circulation research**, 3 fev. 2017, v. 120, n. 3, p. 472-495.

BOLOGNINI, N. *et al.* Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. **Neurorehabilitation and neural repair**, nov. 2011, v. 25, n. 9, p. 819-829.

BOLOGNINI, N. *et al.* Bi-hemispheric transcranial direct current stimulation for upper-limb hemiparesis in acute stroke: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, dez. 2020, v. 27, n. 12, p. 2473-2482.

BORICH, M. R. *et al.* Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. **Neuropsychologia**, dez. 2015, v. 79, n. Pt B, p. 246-255.

BORNHEIM, S. *et al.* Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients - A randomized, triple blind, sham-controlled study. **Brain stimulation**, Mar-Apr. 2020, v. 13, n. 2, p. 329-336.

BRANT, F. **Maria Maria**. [S.l.]: Dubolsinho, 2005.

BROEKS, J. G. *et al.* The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. **Disability and Rehabilitation**, 7 jul. 2009, v. 21, n. 8, p. 357-364.

BRUNONI, A. R. *et al.* A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum**, set. 2011, v. 14, n. 8, p. 1133-1145.

BYRNES, M. L. *et al.* Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. **Brain Research**, jan. 2001, v. 889, n. 1-2, p. 278-287.

CALAUTTI, C. *et al.* Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation. **NeuroImage**, ago. 2003, v. 19, n. 4, p. 1650-1654.

CAREY, L. M. **Stroke Rehabilitation: Insights from Neuroscience and Imaging**. [S.l.]: OUP USA, 2012.

CAREY, L. M.; MATYAS, T. A.; OKE, L. E. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, jun. 1993, v. 74, n. 6, p. 602–611.

CHEN, J.-C.; SHAW, F.-Z. Progress in sensorimotor rehabilitative physical therapy programs for stroke patients. **World journal of clinical cases**, 16 ago. 2014, v. 2, n. 8, p. 316–326.

CHHATBAR, P. Y. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose–Response Relationship. **Brain stimulation**, 1 jan. 2016, v. 9, n. 1, p. 16–26.

CIRSTEA, M. C.; LEVIN, M. F. Compensatory strategies for reaching in stroke. **Brain: a journal of neurology**, mai. 2000, v. 123, n. 5, p. 940–953.

COCKRELL; FOLSTEIN. Mini-mental state examination. **Principles and practice of geriatric psychiatry**, 2002.

CRAMER, S. C.; KOROSHETZ, W. J.; FINKLESTEIN, S. P. The case for modality-specific outcome measures in clinical trials of stroke recovery-promoting agents. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, abr. 2007, v. 38, n. 4, p. 1393–1395.

DELVAUX, V. *et al.* Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, jul. 2003, v. 114, n. 7, p. 1217–1225.

DIMYAN, M. A.; COHEN, L. G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. **Nature reviews. Neurology**, fev. 2011, v. 7, n. 2, p. 76–85.

DI PINO, G. *et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. **Nature reviews. Neurology**, out. 2014, v. 10, n. 10, p. 597–608.

DOBKIN, B. H.; DORSCH, A. New evidence for therapies in stroke rehabilitation. **Current atherosclerosis reports**, jun. 2013, v. 15, n. 6, p. 331.

DU, J. *et al.* Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. **NeuroImage: Clinical**, 2019, v. 21, p. 101620.

EDWARDS, D. J. *et al.* Clinical improvement with intensive robot-assisted arm training in chronic stroke is unchanged by supplementary tDCS. **Restorative neurology and neuroscience**, 2019, v. 37, n. 2, p. 167–180.

FARIA-FORTINI, I. *et al.* Upper extremity function in stroke subjects: relationships between the international classification of functioning, disability, and health domains. **Journal of hand therapy: official journal of the American Society of Hand Therapists**, jul. 2011, v. 24, n. 3, p. 257–64; quiz 265.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature clinical practice. Neurology**, jul. 2007, v. 3, n. 7, p. 383–393. . Acesso em: 3 ago. 2022.

FRITSCH, B. *et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. **Neuron**, 29 abr. 2010, v. 66, n. 2, p. 198–204.

FUSCO, A. *et al.* The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. **BioMed research international**, 5 mai. 2014, v. 2014, p. 547290.

GALVÃO, S. C. B. *et al.* Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, fev. 2014, v. 95, n. 2, p. 222-229.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, abr. 2006, v. 117, n. 4, p. 845–850.

GARTSIDE, I. B. Mechanisms of Sustained Increases of Firing Rate of Neurones in the Rat Cerebral Cortex after Polarization: Reverberating Circuits or Modification of Synaptic Conductance? **Nature**, 1 out. 1968, v. 220, n. 5165, p. 382–383. . Acesso em: 3 ago. 2022.

GBD 2016 LIFETIME RISK OF STROKE COLLABORATORS *et al.* Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. **The New England journal of medicine**, 20 dez. 2018, v. 379, n. 25, p. 2429–2437.

GBD 2016 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet neurology**, maio. 2019, v. 18, n. 5, p. 439–458.

GEYH, S. *et al.* ICF Core Sets for stroke. **Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine**, jul. 2004, n. 44 Suppl, p. 135–141.

GOWLAND, C. *et al.* Measuring physical impairment and disability with the Chedoke-McMaster Stroke Assessment. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, jan. 1993, v. 24, n. 1, p. 58–63.

GUILBERT, J. J. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. **Education for health** , jul. 2003. v. 16, n. 2, p. 230.

GULINO, R. *et al.* Synaptic plasticity modulates the spontaneous recovery of locomotion after spinal cord hemisection. **Neuroscience Research**, jan. 2007, v. 57, n. 1, p. 148-156.

GUZIK, A.; BUSHNELL, C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management.

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, fev. 2017, v. 23, n. 1, p. 15-39.

HARA, Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. **Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi**, 2015, v. 82, n. 1, p. 4-13.

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. **Frontiers in neurology**, 29 maio. 2017, v. 8, p. 224.

HATEM, S. M. *et al.* Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. **Frontiers in human neuroscience**, 13 set. 2016, v. 10, p. 442.

HESSE, S. *et al.* Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, nov. 2011, v. 25, n. 9, p. 838-846.

HODICS, T.; COHEN, L. G.; CRAMER, S. C. Functional imaging of intervention effects in stroke motor rehabilitation. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, dez. 2006, v. 87, n. 12 Suppl 2, p. S36-42.

HUMMEL, F. *et al.* Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. **Brain: a journal of neurology**, mar. 2005, v. 128, n. Pt 3, p. 490-499.

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

INVERNIZZI, M. *et al.* The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: a randomized controlled trial. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, jun. 2013, v. 49, n. 3, p. 311-317.

JIN, M. *et al.* Timing-dependent interaction effects of tDCS with mirror therapy on upper extremity motor recovery in patients with chronic stroke: A randomized controlled pilot study. **Journal of the neurological sciences**, 15 out. 2019, v. 405, p. 116436.

JONES, T. A. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke. **Nature reviews. Neuroscience**, maio. 2017, v. 18, n. 5, p. 267-280.

KANDEL, M. *et al.* Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: a review. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, dez. 2012, v. 55, n. 9-10, p. 657-680.

KANG, N.; SUMMERS, J. J.; CAURAUGH, J. H. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, abr. 2016a, v. 87, n. 4, p. 345-355.

_____; _____. Non-Invasive Brain Stimulation Improves Paretic Limb Force Production: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain stimulation**, 17 maio. 2016b, v. 9, n. 5, p. 662-670.

_____; WEINGART, A.; CAURAUGH, J. H. Transcranial direct current stimulation and suppression of contralesional primary motor cortex post-stroke: a systematic review and meta-analysis. **Brain injury: [BI]**, 1 jun. 2018, v. 32, n. 9, p. 1063–1070.

KELLY-HAYES, M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. **Journal of the American Geriatrics Society**, out. 2010, v. 58 Suppl 2, p. S325–8.

KIM, D.-Y. *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. **American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists**, nov. 2010, v. 89, n. 11, p. 879–886.

KIM, J.; LEE, M.; YIM, J. A New Approach to Transcranial Direct Current Stimulation in Improving Cognitive Motor Learning and Hand Function with the Nintendo Switch in Stroke Survivors. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, 14 dez. 2019, v. 25, p. 9555–9562.

KLEIM, J. A.; JONES, T. A. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. **Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR**, fev. 2008, v. 51, n. 1, p. S225–39.

KOH, S.-H.; PARK, H.-H. Neurogenesis in Stroke Recovery. **Translational stroke research**, fev. 2017, v. 8, n. 1, p. 3–13.

KRAKAUER, J. W. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. **Current opinion in neurology**, fev. 2006, v. 19, n. 1, p. 84–90.

KREBS, H. I. *et al.* A comparison of functional and impairment-based robotic training in severe to moderate chronic stroke: A pilot study. **NeuroRehabilitation**, 7 mar. 2008, v. 23, n. 1, p. 81–87.

KRISHNAMURTHI, R. V. *et al.* Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. **Neuroepidemiology**, 28 out. 2015, v. 45, n. 3, p. 190–202.

KWAKKEL, G. *et al.* Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, set. 2003, v. 34, n. 9, p. 2181–2186.

_____; KOLLEN, B.; LINDEMAN, E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. **Restorative neurology and neuroscience**, 2004, v. 22, n. 3-5, p. 281–299.

LAI, S.-M. *et al.* Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, jul. 2002, v. 33, n. 7, p. 1840–1844.

LANG, C. E. *et al.* Deficits in grasp versus reach during acute hemiparesis. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, set. 2005, v. 166, n. 1, p. 126–136.

LATASH, M. L. **Progress in Motor Control: Structure-function relations in**

voluntary movements. [S.l.]: Human Kinetics, 1998.

_____. Motor synergies and the equilibrium-point hypothesis. **Motor control**, jul. 2010, v. 14, n. 3, p. 294–322.

LAWRENCE, E. S. *et al.* Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, jun. 2001, v. 32, n. 6, p. 1279–1284.

LEE, K. E.; CHOI, M.; JEOUNG, B. Effectiveness of Rehabilitation Exercise in Improving Physical Function of Stroke Patients: A Systematic Review. **International journal of environmental research and public health**, 5 out. 2022, v. 19, n. 12739.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, jan. 2017, v. 128, n. 1, p. 56–92.

LEVIN, M. F. *et al.* Compensatory Versus Noncompensatory Shoulder Movements Used for Reaching in Stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, ago. 2016, v. 30, n. 7, p. 635–646.

_____; KLEIM, J. A.; WOLF, S. L. What Do Motor “Recovery” and “Compensation” Mean in Patients Following Stroke? **Neurorehabilitation and neural repair**, 1 maio. 2009, v. 23, n. 4, p. 313–319.

LEVY, R. M. *et al.* Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, fev. 2016, v. 30, n. 2, p. 107–119.

LIAO, W.-W. *et al.* Timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation with mirror therapy on daily function and motor control in chronic stroke: a randomized controlled pilot study. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, jul. 2020, v. 17, n. 1, p. 101.

LINDENBERG, R. *et al.* Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. **Neurology**, 14 dez. 2010, v. 75, n. 24, p. 2176–2184.

LI, S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. **Frontiers in neurology**, 3 abr. 2017, v. 8, p. 120.

LLORENS, R. *et al.* Effectiveness of a combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis: a randomized controlled trial. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, 1 jul. 2021, v. 18, n. 1, p. 108.

LÜDEMANN-PODUBECKÁ, J.; NOWAK, D. A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? **Neuroscience and biobehavioral reviews**, out. 2016, v. 69, p. 239–251.

MAKI, T. *et al.* Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no

Brasil. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 2006, v. 10, n. 2, p. 177–183.

MALENKA, R. C.; BEAR, M. F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. **Neuron**, 30 set. 2004, v. 44, n. 1, p. 5–21.

MATTHEWS, P. M.; JOHANSEN-BERG, H.; REDDY, H. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. **Restorative neurology and neuroscience**, 2004, v. 22, n. 3-5, p. 245–260.

MAYO, N. E. *et al.* Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, ago. 2002, v. 83, n. 8, p. 1035–1042.

MCCAMBRIDGE, A. B.; STINEAR, J. W.; BYBLOW, W. D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, jan. 2018, v. 129, n. 1, p. 42–50.

MCCREA, P. H.; ENG, J. J.; HODGSON, A. J. Saturated muscle activation contributes to compensatory reaching strategies after stroke. **Journal of neurophysiology**, nov. 2005, v. 94, n. 5, p. 2999–3008.

MEYER, S.; KESSNER, S. S.; *et al.* Voxel-based lesion-symptom mapping of stroke lesions underlying somatosensory deficits. **NeuroImage. Clinical**, 2016, v. 10, p. 257–266.

_____; DE BRUYN, N.; *et al.* Associations Between Sensorimotor Impairments in the Upper Limb at 1 Week and 6 Months After Stroke. **Journal of neurologic physical therapy: JNPT**, jul. 2016, v. 40, n. 3, p. 186–195.

MICHAELSEN, S. M. *et al.* Compensation for distal impairments of grasping in adults with hemiparesis. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, jul. 2004, v. 157, n. 2, p. 162–173.

MURASE, N. *et al.* Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. **Annals of neurology**, mar. 2004, v. 55, n. 3, p. 400–409.

MURPHY, M. A.; WILLÉN, C.; SUNNERHAGEN, K. S. Kinematic Variables Quantifying Upper-Extremity Performance After Stroke During Reaching and Drinking From a Glass. **Neurorehabilitation and neural repair**, 1 jan. 2011, v. 25, n. 1, p. 71–80.

NAIR, D. G. *et al.* Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. **Restorative Neurology and Neuroscience**, 2011, v. 29, n. 6, p. 411–420.

NAKAYAMA, H. *et al.* Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, abr. 1994, v. 75, n. 4, p. 394–398.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct

current stimulation of the primary motor cortex in the human. **Journal of cognitive neuroscience**, 15 maio. 2003, v. 15, n. 4, p. 619–626.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of physiology**, 15 set. 2000, v. 527 Pt 3, p. 633–639.

_____; _____. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, 27 nov. 2001, v. 57, n. 10, p. 1899–1901.

NOWAK, D. A. The impact of stroke on the performance of grasping: usefulness of kinetic and kinematic motion analysis. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, out. 2008, v. 32, n. 8, p. 1439–1450.

_____ *et al.* Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabilitation and neural repair**, set. 2009, v. 23, n. 7, p. 641–656.

O'BRIEN, A. T. *et al.* Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, ago. 2018, v. 25, n. 8, p. 1017–1026.

ORRÙ, G. *et al.* Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review. **Reviews in the neurosciences**, 28 jan. 2020, v. 31, n. 2, p. 201–218.

PAGE, S. J.; FULK, G. D.; BOYNE, P. Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. **Physical therapy**, jun. 2012, v. 92, n. 6, p. 791–798.

PARK, Y. *et al.* The effects of mirror therapy with tasks on upper extremity function and self-care in stroke patients. **Journal of Physical Therapy Science**, mai. 2015, v. 27, n. 5, p. 1499–1501.

PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). **Supplements to Clinical neurophysiology**, 2003, v. 56, p. 249–254.

PINEIRO, R. *et al.* Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? **Stroke; a journal of cerebral circulation**, maio. 2001, v. 32, n. 5, p. 1134–1139.

POLLOCK, A. *et al.* Interventions for improving upper limb function after stroke. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 12 nov. 2014.

PUIG, J. *et al.* Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, jul. 2013, v. 44, n. 7, p. 2016–2018.

RAGHAVAN, P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, nov. 2015, v. 26, n. 4, p. 599–610.

REIS, J.; FRITSCH, B. Modulation of motor performance and motor learning by

transcranial direct current stimulation. **Current opinion in neurology**, dez. 2011, v. 24, n. 6, p. 590–596.

ROBY-BRAMI, A. *et al.* Reaching and Grasping Strategies in Hemiparetic Patients. **Motor control**, 1 jan. 1997, v. 1, n. 1, p. 72–91.

ROCHA, S. *et al.* The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. **Disability and rehabilitation**, 2016, v. 38, n. 7, p. 653–660.

ROGER, V. L. *et al.* Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, 1 fev. 2011, v. 123, p. 18-209.

ROH, J. *et al.* Alterations in upper limb muscle synergy structure in chronic stroke survivors. **Journal of Neurophysiology**, 14 nov. 2012, v. 109, p. 768-781.

ROSSINI, P. M. *et al.* Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. **Europa medicophysica**, jun. 2007, v. 43, n. 2, p. 241–254.

SADOWSKI. Plasticity of the cortical motor system. **Journal of human kinetics**, out. 2008, v. 20, p. 5-21.

SAES, M. *et al.* How does upper extremity Fugl-Meyer motor score relate to resting-state EEG in chronic stroke? A power spectral density analysis. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, maio. 2019, v. 130, n. 5, p. 856–862.

SCHABRUN, S. M.; CHIPCHASE, L. S. Priming the brain to learn: the future of therapy? **Manual therapy**, abr. 2012, v. 17, n. 2, p. 184–186.

SCHIEFELBEIN; SALAZAR; MARCHESE. Upper-limb movement smoothness after stroke and its relationship with measures of body function/structure and activity—a cross-sectional study. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, 15 jun. 2019, v. 401, p. 75-78.

SENIÓW, J. *et al.* Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Neurorehabilitation and neural repair**, nov. 2012, v. 26, n. 9, p. 1072–1079.

SIMONETTA-MOREAU, M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, nov. 2014, v. 57, n. 8, p. 530–542.

SIRTORI, V. *et al.* Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 7 out. 2009, n. 4.

SOUZA. Esporteterapia como indutora da neuroplasticidade na paralisia cerebral. **Paralisia cerebral: neurologia, ortopedia e reabilitação**, 2004.

STAGG, C. J. *et al.* Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. **Neuropsychologia**, abr. 2011, v. 49, n. 5, p. 800–804.

STERR, A. *et al.* Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice. **Neurorehabilitation and neural repair**, maio. 2014, v. 28, n. 4, p. 335–343.

STEWART, J. C.; CRAMER, S. C. Patient-reported measures provide unique insights into motor function after stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, abr. 2013, v. 44, n. 4, p. 1111–1116.

STINEAR, C. Prediction of recovery of motor function after stroke. **Lancet neurology**, dez. 2010, v. 9, n. 12, p. 1228–1232.

STINEAR, C. M.; ALAN BARBER, P.; *et al.* Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. **Brain**, mai. 2008, v. 131, n. 5, p. 1381–1390.

_____; BARBER, P. A.; *et al.* Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. **Brain: a journal of neurology**, maio. 2008, v. 131, n. 5, p. 1381–1390.

_____. *et al.* The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. **Brain: a journal of neurology**, ago. 2012, v. 135, n. 8, p. 2527–2535.

STOYKOV, M. E.; MADHAVAN, S. Motor priming in neurorehabilitation. **Journal of neurologic physical therapy: JNPT**, jan. 2015, v. 39, n. 1, p. 33–42.

STRAUDI, S. *et al.* tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. **BioMed research international**, 31 mar. 2016, v. 2016, p. 5068127.

SUBRAMANIAN, S. K.; PRASANNA, S. S. Virtual Reality and Noninvasive Brain Stimulation in Stroke: How Effective Is Their Combination for Upper Limb Motor Improvement?-A Meta-Analysis. **PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation**, nov. 2018, v. 10, n. 11, p. 1261–1270.

SUMMERS, J. J.; KANG, N.; CAURAUGH, J. H. Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. **Ageing research reviews**, jan. 2016, v. 25, p. 42–54.

TAUPIN, P. Adult neurogenesis and neuroplasticity. **Restorative neurology and neuroscience**, 2006, v. 24, n. 1, p. 9–15.

TEDESCO TRICCAS, L. *et al.* Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, 1 jan. 2016, v. 127, n. 1, p. 946–955.

TEKA, W. W. *et al.* From the motor cortex to the movement and back again. **PloS one**, 2017, v. 12, n. 6, p. 0179288.

TOMAN, N. G.; GRANDE, A. W.; LOW, W. C. Neural Repair in Stroke. **Cell transplantation**, set. 2019, v. 28, n. 9-10, p. 1123–1126.

TORRE, K. *et al.* Somatosensory-related limitations for bimanual coordination after stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, 8 mar. 2013, v. 27, n. 6, p. 507–515.

TRICCAS, L. T. *et al.* A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. **NeuroRehabilitation**, 2015, v. 37, n. 2, p. 181–191.

VAN HOORNWEDER, S. *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation on upper-limb function post-stroke: A meta-analysis of multiple-session studies. **Clinical Neurophysiology**, aug. 2021, v. 132, n. 8, p. 1897-1918.

_____ *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation on upper-limb function post-stroke: A meta-analysis of multiple-session studies. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, ago. 2021b. v. 132, n. 8, p. 1897–1918.

VEERBEEK, J. M. *et al.* What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, 4 fev. 2014. v. 9, n. 2, p. 87987.

VERHEYDEN, G. *et al.* Time course of trunk, arm, leg, and functional recovery after ischemic stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, Mar-Apr. 2008. v. 22, n. 2, p. 173–179.

VIANA, R. T. *et al.* Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. **NeuroRehabilitation**, 2014, v. 34, n. 3, p. 437-446.

VIDONI, E. D.; BOYD, L. A. Preserved motor learning after stroke is related to the degree of proprioceptive deficit. **Behavioral and brain functions: BBF**, 28 ago. 2009, v. 5, p. 36.

WADE, D. T. *et al.* The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, jun. 1983, v. 46, n. 6, p. 521–524.

WAGNER, J. M. *et al.* Upper extremity muscle activation during recovery of reaching in subjects with post-stroke hemiparesis. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, jan. 2007, v. 118, n. 1, p. 164–176.

WANG, Z. *et al.* Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender—a cohort perspective study from Mainland China. **Neurological research**, 2 nov. 2017, v. 39, n. 11, p. 996–1005.

WILLIAMS, B. K.; GALEA, M. P.; WINTER, A. T. What is the functional outcome for the upper limb after stroke? **The Australian journal of physiotherapy**, 2001, v. 47, n. 1, p. 19–27.

WOLDAG, H.; HUMMELSHEIM, H. Evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients. **Journal of Neurology**, mai. 2002, v. 249, n. 5, p. 518-528.

WU, D. *et al.* Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, jan. 2013, v. 94, n. 1, p. 1–8.

YAO, X. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischemic stroke: a randomized controlled trial. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, 15 jun. 2020, v. 17, n. 1, p. 73.

YEKUTIEL, M.; GUTTMAN, E. A controlled trial of the retraining of the sensory function of the hand in stroke patients. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, mar. 1993, v. 56, n. 3, p. 241–244.

ZANG, Y. *et al.* Functional organization of the primary motor cortex characterized by event-related fMRI during movement preparation and execution. **Neuroscience letters**, 6 fev. 2003, v. 337, n. 2, p. 69–72.

ZHANG, L. *et al.* Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical rehabilitation**, set. 2017, v. 31, n. 9, p. 1137–1153.

ZOROWITZ, R.; BRAININ, M. Advances in brain recovery and rehabilitation 2010. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, fev. 2011, v. 42, n. 2, p. 294–297.

APÊNDICE A – ESTUDO I

Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?

Raylene Pires^{1,†}, Adriana Baltar^{1,2,†}, Maria Paz Sanchez ¹, Gabriel Barreto Antonino^{1,2}, Rodrigo Brito^{1,2}, Marina Berenguer-Rocha¹ and Katia Monte-Silva^{1,2,*}

¹ Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife 50670-900, Brazil

² NAPeN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Recife 55540-00, Brazil

* Correspondence: monte.silva@ufpe.br; Tel.: +55-81-2126-7579; Fax: +55-81-2126-8491

† These authors contributed equally to this work. *These authors contributed equally to this work.

Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?

Abstract: Objective: To investigate whether a higher number of transcranial direct current stimulation (tDCS) sessions results in a greater improvement in upper limb function in chronic post-stroke patients. **Materials and methods:** A randomized, sham-controlled, double-blind clinical trial was conducted in 57 chronic post-stroke patients (≥ 3 months after their injuries). The patients were allocated to receive sessions of tDCS combined with physiotherapy and divided into three groups (anodal, cathodal, and sham). The Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE) was used to assess the sensorimotor impairment of the patients' upper limbs before (baseline) and after five and ten sessions. The percentage of patients who achieved a clinically significant improvement (> 5 points on the FMA-UE) was also analyzed. **Results:** The FMA-UE score increased after five and ten sessions in both the anodal and cathodal tDCS groups, respectively, compared to the baseline. However, in the sham group, the FMA-UE score increased only after ten sessions. When compared to the sham group, the mean difference from the baseline after five sessions was higher in the anodal tDCS group. The percentage of individuals who achieved greater clinical improvement was higher in the stimulation groups than in the sham group and after ten sessions when compared to five sessions. **Conclusions:** Our results suggest that five tDCS sessions are sufficient to augment the effect of standard physiotherapy on upper limb function recovery in chronic post-stroke patients, and ten sessions resulted in greater gains.

Keywords: stroke; upper limb; transcranial direct current stimulation; stimulation parameters; dose-response

1. Introduction

Stroke is one of the leading causes of physical disability among adults worldwide [1], with approximately 77% of survivors having chronic sensorimotor deficits that affect functional independence [2]. Often after a stroke upper extremity motor function is impaired, affecting patients' daily living activities and quality of life [3]. Limb motor function is spontaneously recovered within six months [4,5], but rehabilitation can improve motor function even in the chronic phase [6]. However, motor function recovery through rehabilitation can be time-consuming and depends on plasticity [7,8]. Therefore, there is growing interest in tools that promote plasticity to enhance rehabilitation outcomes [9].

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a potential tool for increasing and accelerating cerebral cortex reorganization and facilitating motor learning by modulating cortical excitability [10]. After a stroke, tDCS promotes motor learning, known as priming, and can be used before or during motor training [11,12] to maximize upper limb motor gains [13]. Usually, anodal tDCS is applied to the motor cortex of the lesioned hemisphere to increase neuronal excitability, and cathodal tDCS in the non-lesioned hemisphere to decrease neuronal excitability [10,14–17].

Increasing evidence points to tDCS as an adjunctive treatment in post-stroke motor rehabilitation [18,19]. Despite promising evidence suggesting that tDCS potentializes stroke recovery [20–22], tDCS is not a one-size-fits-all treatment [23]. Indeed, studies have highlighted the variability in the effects of tDCS in stroke patients [24–26]. Understanding the factors affecting individual responses to electrical stimulation is crucial for identifying the optimal tDCS protocol to promote functional recovery after a stroke.

Several factors can influence the achievement of the best motor response with tDCS post-stroke, and questions still remain regarding the ideal dose of the number of sessions [23]. Indeed, randomized controlled trials (RCTs) that involved the use of intervention protocols with tDCS achieved significant improvements in upper limb (UL) motor function but with a large variation in the number of sessions [15,27–35]. These studies reported similar outcomes with five [15], ten [27–31], twelve [33,34], eighteen [34], and thirty-six sessions with the stimulation protocol [35], making it difficult to identify dose–response relationships. As such, our understanding of dose responses is limited.

To the best of our knowledge, no randomized clinical trial has investigated whether higher doses of tDCS produce greater clinical improvement in upper limb motor function. The dose of a non-pharmaceutical intervention is unclear, and inconsistent terminology can incorporate multiple dose dimensions, such as frequency, intensity, duration, and intervention length [36]. Here, the term dose is used to denote the dose dimension of the number of intervention sessions over time. Thus, we conducted a two-dose trial to compare the effect of the minimal number of sessions in studies with multiple sessions (five sessions) and the most common number of sessions among the studies (ten sessions). We hypothesized that higher doses of tDCS combined with physiotherapy would result in greater sensorimotor recovery of the upper limbs in chronic post-stroke patients. Additionally, we hypothesized a

different dose–response relationship between the types of stimulation (cathodal vs. anodal tDCS).

2. Methods

2.1. Study Design

This double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial was performed between November 2017 and January 2019 at the Laboratory of Applied Neuroscience (LANA), Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

All participants signed an informed consent form after being informed of the study objectives and procedures, which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was approved by the local research ethics committee and was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT03446378).

2.2. Study Population

Participants were recruited from a pre-existing list at the research laboratory via telephone. Patients of both sexes were included according to the following criteria: (i) diagnosis of hemorrhagic or ischemic stroke, confirmed by magnetic resonance imaging/computed tomography; (ii) ≥ 3 months after ictus; (iii) presence of sensorimotor sequelae in the upper limb; and (iv) age between 18 and 75 years. The exclusion criteria were as follows: (i) other neuromusculoskeletal injuries; (ii) cognitive deficits assessed by the Mini Mental State Examination (MMSE) ≤ 18 points [37]; (iii) contraindications for tDCS in stroke patients, such as the presence of skull defects, according to the safety protocols for its use [38]; (iv) performing physiotherapy elsewhere during the period of intervention; and (v) changes in medications that alter the excitability of the cortex and influence muscle tone in less than 3 months. In addition, to ensure the dose–response obtained by the intervention, the criteria for discontinuation of collection were adopted if: (i) there were more than two absences; and (ii) hemodynamic instability was present during the study.

2.3. Experimental Design

Randomization of patients who met the eligibility criteria was performed by an external researcher who was not part of any research process through the website www.randomization.com. This was stored on paper and kept in an opaque sealed envelope to keep the allocation confidential. Patients were randomized into three

groups: (i) cathodal tDCS, (ii) anodal tDCS, and (iii) sham tDCS. The outcome evaluators were blinded to tDCS. A non-involved researcher was assigned to apply the tDCS. As such, this study was double-blinded.

Initially, patients were evaluated using the Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE) at pretreatment (baseline) and after 5 and 10 sessions. The Global Perception of Change Scale was also applied after starting treatment of five and ten sessions. The intervention protocol consisted of ten sessions of tDCS combined with physiotherapy for two consecutive weeks (5 days a week) (Figure 1).

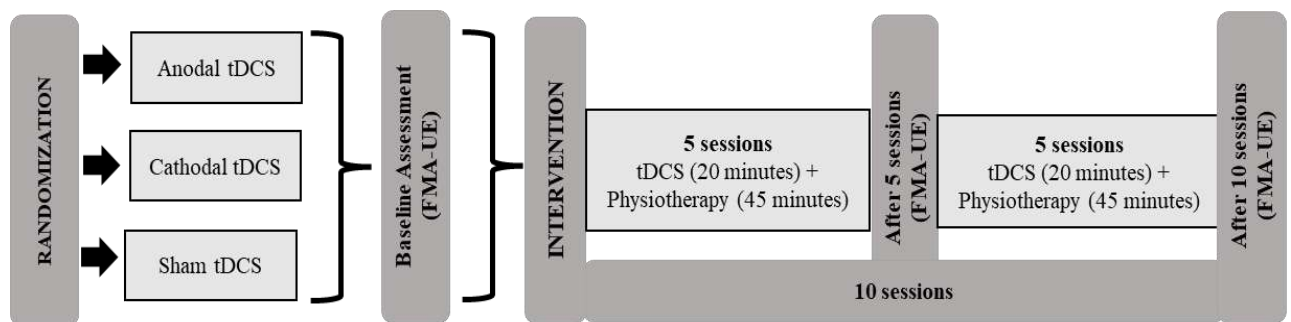


Figure 1. Intervention protocol. Abbreviations: tDCS, transcranial direct current stimulation; FMA-UE, Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity.

2.4 tDCS Intervention

During the tDCS intervention (Neuroconn, Germany), two electrodes (5 × 7 cm) soaked in saline solution were applied to the scalp of the patients, applying a low-amplitude direct current (2 mA). The location of the primary motor cortex (M1) of the non-lesioned and lesioned hemispheres was based on the international 10/20 positioning system electroencephalogram. For the anodal tDCS group, the electrode was placed in the motor area ipsilateral to the lesioned hemisphere at points C3 or C4 (according to the 10/20 reference system), and the cathode was positioned over the contralateral supraorbital area. In the cathodal tDCS group, the cathode was positioned over the C3 or C4 motor area of the non-lesioned hemisphere, and the anode over the supraorbital area ipsilateral to the lesion. The sham tDCS group was subjected to the same procedure as the anodal tDCS group. The stimulation protocol lasted 20 min with a ramp up and down of 10 s, except for the sham tDCS group, which lasted 30 s to achieve a good level of blinding [39]. After each stimulation, a tDCS adverse effect questionnaire was completed [40]. Patients were then directed to perform physiotherapy sessions.

2.5. *Physiotherapy Protocol*

All patients, regardless of the stimulation group, underwent physiotherapy sessions. Each session consisted of kinesiotherapy for the rehabilitation of sensorimotor impairment of the upper limb, lasting 45 min. The kinesiotherapy protocol highlights 12 points following the neuroplasticity principles of Kleim and Jones [41]. These techniques included task-specific training, range of movement exercises, proprioceptive neuromuscular facilitation, and stretching. The tasks were progressively adapted to improve patient performance by targeting the main complaints and baseline results. The program was administered by a trained therapist.

Assessment Instruments

The outcome of the present study was related to impairment of upper limb motor function through the Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE). The FMA-UE includes the motor domain and coordination/velocity. There is a total of 33 items, each of which contains an ordinal scale of three levels: (0) cannot be performed, (1) partially performed, and (2) performed completely, with a total score from 0 (complete hemiplegia) to 66 points (normal motor function) for the upper limb [42,43]. The Fugl-Meyer Assessment was performed at baseline (before intervention) and at the end of 5 and 10 intervention sessions.

2.6. *Data Analyses*

The normal distribution of data was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov normality test. First, comparisons among the groups (anodal tDCS, cathodal tDCS, and sham tDCS) at baseline were performed according to the demographic and clinical characteristics of the samples. The chi-square test was used for categorical variables, and the Kruskal–Wallis and one-way ANOVA tests were used for categorical variables.

For the FMA-UE, repeated measurements for ANOVA 3×3 were calculated using the within-subject factor time (before and after 5 and 10 sessions) and among the factor groups (anodal, cathodal, and sham tDCS). Mauchly's sphericity test was used to evaluate the validity of the sphericity assumption, and when necessary, was corrected using the Greenhouse–Geisser test. The paired t-test was used to compare the baseline and post-intervention assessments (baseline to after five sessions and baseline to after 10 sessions) in each group.

In addition, the number of patients who reached the minimal clinically important difference (mCID) of the FMA-UE was calculated at the end of 5 and 10 sessions. The assessment of patients' mCID was considered as the minimum difference of five points obtained through FMA-UE for clinical improvement [44], which were categorized as: (i) no change (below five points), (ii) greatly improved (above five points), and (iii) very much improved (above ten points). For mCID analysis, a chi-square test was used to compare the differences among the groups in relation to the percentage of patients who reached a certain state based on evaluation of the scale.

All statistical analyses were performed using the statistical software IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences), version 23.0, UFPE, Recife, Brazil for Windows, with a significance level of 95% ($p < 0.05$).

3. Results

This study presents data collected from 57 participants with a post-stroke diagnosis, who were divided into three groups, as presented in the study flowchart (Figure 2). None of the participants reported serious adverse effects (hospitalization) during the tDCS stimulation. The only reported adverse effects were itching and tingling.

No significant differences were found among the anodal, cathodal, and sham tDCS groups in terms of the clinical and demographic characteristics of the study population (Table 1). Regarding the impairment of their upper limbs according to their FMA-UE scores, there was no significant difference among the groups at the baseline.

Repeated measures ANOVA revealed a significant effect for time ($F = 56.504$; $p = 0.000$) but not for groups ($F = 0.013$; $p = 0.987$) and interactions ($F = 2.184$; $p = 0.089$). Compared to the baseline, the FMA-UE score increased after five and ten sessions in the anodal and cathodal tDCS groups. However, in the sham group, the FMA-UE score increased after only ten sessions (Table 2).

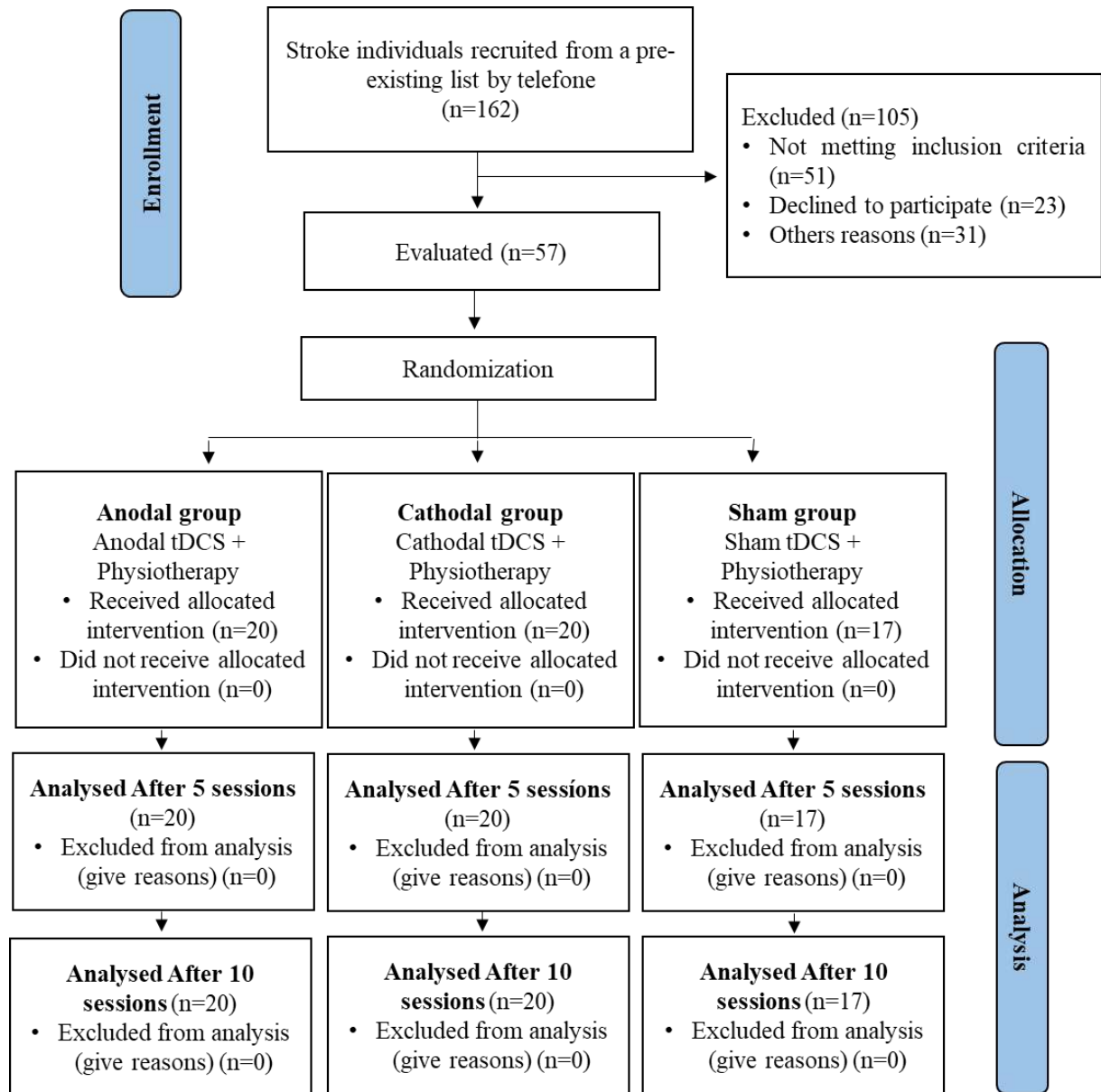


Figure 2. Study flowchart

Table 1. Characterization of the study population.

Variables	Anodal tDCS (n=20)	Cathodal tDCS (n=20)	Sham tDCS (n=17)	p-value
Age Years (Mean $\pm$ SD)	58.25 $\pm$ 8.74	59.42 $\pm$ 9.96	56.81 $\pm$ 10.18	0.727 ¹
Sex Men n (%)	8 (40.0%)	10 (50.0%)	6 (35.3%)	0.647 ²
Dominance Right n (%)	19 (95.0%)	17 (85.0%)	16 (94.1%)	0.199 ²
Hemiparesis Right n (%)	6 (30.0%)	11 (55.0%)	5 (29.4%)	0.199 ²
Time since stroke Months (Mean $\pm$ SD)	40.25 $\pm$ 36.29	31.00 $\pm$ 27.70	53.18 $\pm$ 38.10	0.197 ³
FMA-UE baseline Score (Mean $\pm$ SD)	20.85 $\pm$ 14.91	21.60 $\pm$ 18.27	23.35 $\pm$ 18.26	0.948 ³

Abbreviations: SD, standard deviation; tDCS, transcranial direct current stimulation; UL, upper limb; FMA-UE, Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity. 1 ANOVA, one-way test; 2 Chi-square test (Fisher's exact test); 3 Kruskal–Wallis test.

Table 2. Means and standard deviation (SD) of Fugl Meyer Assessment – Upper Extremity (FMA-UE) score of each group at baseline, and after five and ten sessions.

	Anodal tDCS (n=20)	Cathodal tDCS (n=20)	Sham tDCS (n=17)
FMA-UE Score			
Baseline	20.85 $\pm$ 14.91	21.60 $\pm$ 18.27	23.35 $\pm$ 18.26
After 5	26.40$\pm$16.49	25.00$\pm$18.47	25.17 $\pm$ 18.51
After 10	27.70$\pm$16.29	26.85$\pm$18.16	27.70$\pm$19.17

Numbers in bold indicate significant increase from baseline ($p \leq 0.05$). Paired samples test. Abbreviation: tDCS = transcranial direct current stimulation.

Figure 3 presents the mean difference from the baseline after five and ten sessions in each group, showing a statistically significant difference ($p = 0.03$) between the anodal and sham groups after five sessions.

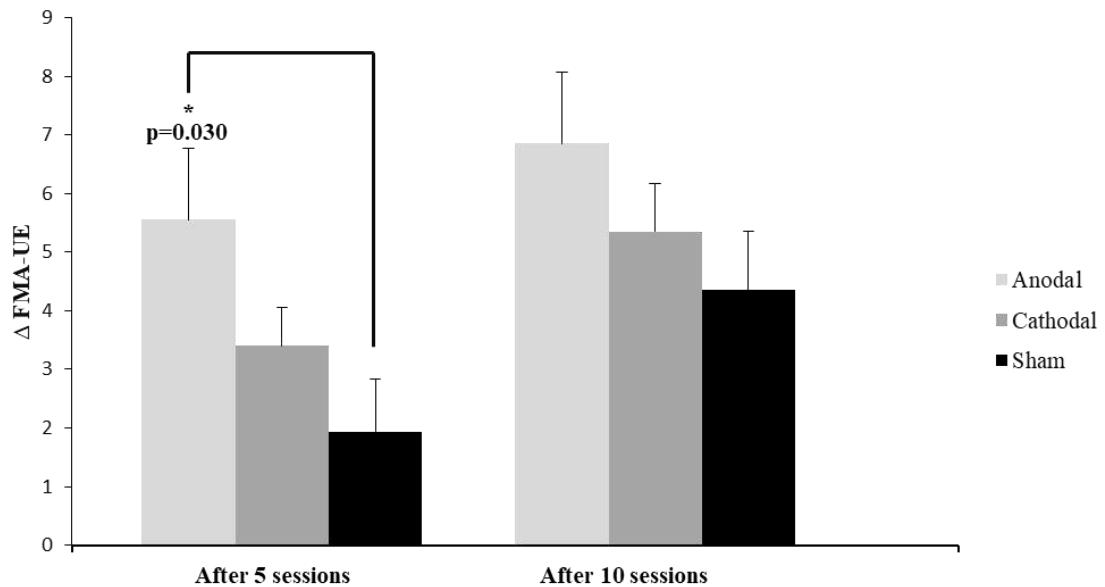


Figure 3. Mean and standard deviation (SD) of the Δ (difference from baseline) of Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE) scores after five and ten sessions compared to baseline between the groups, shown as the difference among the groups. * Significance: $p \leq 0.05$ Tukey's test.

The number of patients who reached the mCID of the FMA-UE did not differ among the groups ($p > 0.05$; chi-square test). However, the percentage of people who achieved greatly improved and very much improved categorizations of FMA-UE was greater in the tDCS group than in the sham group after five and ten sessions (Figure 4).

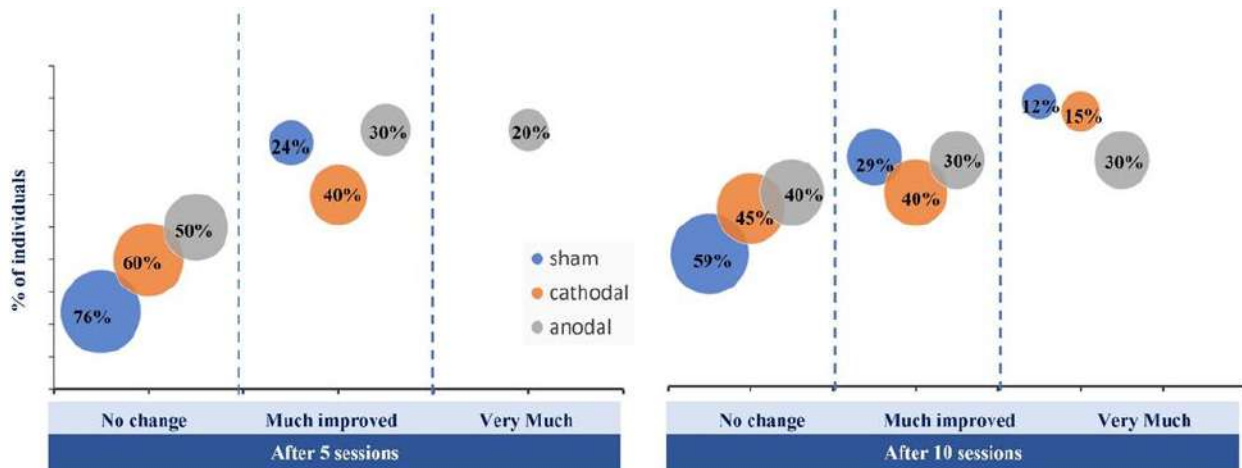


Figure 4. Percentage of individuals who achieved no change (below five points on Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity), much improvement (above five points), and very much improvement (above ten points) in upper limb motor function after five and 10 sessions of anodal (gray circles), cathodal (orange circles), and sham (blue circles) transcranial direct current stimulation (tDCS).

4. Discussion

The results of the current study indicate that the applied tDCS protocols optimized the effect of physiotherapy by accelerating the response and achieving a greater effect size than with treatment alone for upper limb function recovery. After ten sessions, the patients who combined tDCS with standard physiotherapy, mainly anodal tDCS, had a higher percentage of clinically significant improvement in their upper limb motor function than the patients who did not receive the combination of therapies. In general, this result agrees with several systematic reviews with meta-analyses showing positive evidence for the effect of tDCS on upper limb motor function [45–47]. However, the wide variability in the number of tDCS sessions among the studies included in these reviews has prompted some questions—for example, the minimal number of sessions of tDCS required for optimal results, and whether a higher number of sessions results in greater gains.

Therefore, the current trial was designed to compare the effect size of five sessions (the minimal number of sessions in studies of multiple sessions) with ten sessions (the most common number of sessions among the studies) on upper limb function post-stroke recovery. Based on our findings, five tDCS sessions were sufficient to augment the effect size of physiotherapy on upper limb function recovery in chronic post-stroke patients. Previous research has demonstrated that both five and ten tDCS sessions can improve upper limb recovery.

In our study, mCID was achieved in all groups after five and ten sessions, but for a greater number of participants in the stimulation groups (anodal and cathodal) than in the sham group. These findings are consistent with a previous report that compared the mCID of three groups (anodal, cathodal, and sham) combined with a physiotherapy technique after 12 sessions, at a frequency of three times a week [26]. Taken together, both studies support the merit of combining physiotherapy with tDCS to augment clinical gains in stroke rehabilitation. However, the novelty of our study lies in the improvement of upper limb function after a small number of tDCS sessions (five sessions), suggesting that brain stimulation would also anticipate the response to conventional therapy. In 2021, a meta-analysis emerged that corroborated our findings, suggesting that a low number of sessions have a significant effect on upper limb rehabilitation [39]. Similarly, Zhang et al. found a peak in the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) sessions on motor function after just five sessions [48]. However, to the best of our knowledge, none of these studies have investigated whether there is a dose–response relationship between the number of sessions. Thus, given the higher percentage of patients with greater improvements in the stimulation group after ten sessions compared to five sessions, our results seem to suggest a greater gain with higher doses.

It is important to mention that a meta-analysis [41] suggested that studies with the same stimulation parameters had a small non-significant potentiating effect size of tDCS in standard physical therapy for chronic upper limb hemiparesis [49–51]. Of the studies investigating the association between non-invasive brain stimulation and physiotherapy, the majority targeted the unaffected hemisphere with inhibitory stimulation, that is, cathodic tDCS [27,31], or low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [52,53]. According to the latest theoretical model of the adaptive response of the brain after a stroke (bimodal balance recovery), the structural reserve after the brain is damaged should guide the understanding of the role of the unaffected hemisphere in functional recovery after stroke [54]. When the structural reserve is high, the suppression of the excitability of the hemisphere unaffected by the stroke could enhance recovery by reducing the interhemispheric inhibition of the stroke hemisphere [48]. However, when the structural reserve is low, the downregulation of the hyperexcitable unaffected hemisphere by brain stimulation may not contribute to paretic upper limb motor ability and, in contrast, may be a greater contributor to limb paresis [54,55]. The unequivocal choice of stimulation protocol, irrespective of the level of the

patient's structural reserve, could reduce the clinical significance of non-invasive brain stimulation and may explain the discrepancy among studies.

The results of the present clinical trial showed that conventional therapy associated with anodal stimulation provided an improvement in upper limb function. These findings are in line with previous publications [29,31,35], suggesting that the activation of the affected hemisphere means the target can be relocated to more posterior [56,57] or more anterior regions in patients with more severe damage, predicting greater upper limb motor recovery after stroke [58].

Although there was homogeneity in the motor impairment level among our groups, a difference in patient stratification, regardless of the level of structural reserve, is likely to be the main limitation of our study. This could have influenced our result regarding the superiority of the anodal over the cathodal protocol. Nevertheless, in future studies, it may be interesting to compare the dose–response of both tDCS protocols in studies that choose stimulation protocols based on a neurophysiological evaluation of the level of the patient's structural reserve. Another interesting direction for future work would be to compare the effect size of multiple tDCS sessions with clinical assessments in other domains of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) [59], such as activity and participation.

A further limitation of this study is that the sample size was not calculated; therefore, as this is related to the power analysis, the data should be interpreted with caution. Finally, a further limitation of the study is the lack of a cut-off for FMA in patients with different motor impairment levels.

In summary, our preliminary evidence indicates that conventional therapy plus tDCS typically produces an earlier and greater effect than physical therapy alone, especially in anodal tDCS. Moreover, this clinical improvement is even faster and more effective with a minimum of five sessions, and as the number of sessions increases, clinical gains in upper limb function potentiate greatly.

Author Contributions: Conceptualization, A.B., M.B.-R. and K.M.-S.; methodology, R.P., M.P.S. and G.B.A.; formal analysis, A.B. and R.B.; resources, K.M.-S.; writing—original draft preparation, A.B. and R.P.; writing—review and editing, A.B. and K.M.-S.; supervision, K.M.-S.; project administration, A.B., M.B.-R. and R.B.; funding acquisition, K.M.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Katia Monte-Silva was supported by CNPq/Brazil (Grant No. 311224/2019-9); Gabriel Barreto was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)—Finance Code 001.

Institutional Review Board Statement: The was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was approved by the local research ethics committee (446.016).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Krishnamurthi, R.V.; Moran, A.E.; Feigin, V.L.; Barker-Collo, S.; Norrving, B.; Mensah, G.A.; Taylor, S.; Naghavi, M.; Forouzanfar, M.H.; Nguyen, G.; et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20–64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015, 45, 190–202. [CrossRef] [PubMed]
2. Lawrence, E.S.; Coshall, C.; Dundas, R.; Stewart, J.; Rudd, A.G.; Howard, R.; Wolfe, C.D. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke* 2001, 32, 1279–1284. [CrossRef] [PubMed]
3. Mayo, N.E.; Wood-Dauphinee, S.; Côté, R.; Durcan, L.; Carlton, J. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2002, 83, 1035–1042. [CrossRef]
4. Stinear, C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol.* 2010, 9, 1228–1232. [CrossRef] [PubMed]
5. Stinear, C.M.; Barber, P.A.; Petoe, M.; Anwar, S.; Byblow, W.D. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012, 135 Pt 8, 2527–2535. [CrossRef]
6. Llorens, R.; Fuentes, M.A.; Borrego, A.; Latorre, J.; Alcañiz, M.; Colomer, C.; Noé, E. Effectiveness of a combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis: A randomized controlled trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2021, 18, 108. [CrossRef]
7. Krakauer, J.W. Motor learning: Its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr. Opin. Neurol.* 2006, 19, 84–90. [CrossRef]
8. Matthews, P.M.; Johansen-Berg, H.; Reddy, H. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: Applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2004, 22, 245–260.
9. Carey, L.M. *Stroke Rehabilitation: Insights from Neuroscience and Imaging*; OUP USA: New York, NY, USA, 2012; 258p.
10. Bolognini, N.; Russo, C.; Souza Carneiro, M.I.; Nicotra, A.; Olgiati, E.; Spandri, V.; Agostoni, E.; Salmaggi, A.; Vallar, G. Bihemispheric transcranial direct current stimulation for upper-limb hemiparesis in acute stroke: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Eur. J. Neurol.* 2020, 27, 2473–2482. [CrossRef]

11. Stinear, C.M.; Barber, P.A.; Coxon, J.P.; Fleming, M.K.; Byblow, W.D. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain* 2008, 131 Pt 5, 1381–1390. [CrossRef]
12. Stoykov, M.E.; Madhavan, S. Motor priming in neurorehabilitation. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2015, 39, 33–42. [CrossRef] [PubMed]
13. Murphy, M.A.; Willén, C.; Sunnerhagen, K.S. Kinematic Variables Quantifying Upper-Extremity Performance After Stroke During Reaching and Drinking From a Glass. *Neurorehabil. Neural Repair* 2011, 25, 71–80. [CrossRef] [PubMed]
14. Fregni, F.; Pascual-Leone, A. Technology Insight: Noninvasive brain stimulation in neurology—Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007, 3, 383–393. [CrossRef]
15. Lindenberg, R.; Renga, V.; Zhu, L.L.; Nair, D.; Schlaug, G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010, 75, 2176–2184. [CrossRef]
16. Stagg, C.J.; Jayaram, G.; Pastor, D.; Kincses, Z.T.; Matthews, P.M.; Johansen-Berg, H. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* 2011, 49, 800–804. [CrossRef] [PubMed]
17. Nitsche, M.A.; Schauenburg, A.; Lang, N.; Liebetanz, D.; Exner, C.; Paulus, W.; Tergau, F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J. Cogn. Neurosci.* 2003, 15, 619–626. [CrossRef] [PubMed]
18. Bai, X.; Guo, Z.; He, L.; Ren, L.; McClure, M.A.; Mu, Q. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plast.* 2019, 2019, 1372138. [CrossRef]
19. Orrù, G.; Conversano, C.; Hitchcott, P.K.; Gemignani, A. Motor stroke recovery after tDCS: A systematic review. *Rev. Neurosci.* 2020, 31, 201–218. [CrossRef]
20. Butler, A.J.; Shuster, M.; O'Hara, E.; Hurley, K.; Middlebrooks, D.; Guilkey, K. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J. Hand Ther.* 2013, 26, 162–170. [CrossRef]
21. Chhatbar, P.Y.; Ramakrishnan, V.; Kautz, S.; George, M.S.; Adams, R.J.; Feng, W. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose–Response Relationship. *Brain Stimul.* 2016, 9, 16–26. [CrossRef]
22. Elsner, B.; Kugler, J.; Pohl, M.; Mehrholz, J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 11, CD009645. [CrossRef] [PubMed]
23. Simonetta-Moreau, M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2014, 57, 530–542. [CrossRef] [PubMed]
24. Rossi, C.; Sallustio, F.; Di Legge, S.; Stanzione, P.; Koch, G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur. J. Neurol.* 2013, 20, 202–204. [CrossRef]

25. López-Alonso, V.; Cheeran, B.; Río-Rodríguez, D.; Fernández-Del-Olmo, M. Inter-individual variability in response to noninvasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* 2014, 7, 372–380. [CrossRef]
26. Tedesco Triccas, L.; Burridge, J.H.; Hughes, A.M.; Pickering, R.M.; Desikan, M.; Rothwell, J.C.; Verheyden, G. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clin. Neurophysiol.* 2016, 127, 946–955. [CrossRef]
27. Fusco, A.; Assenza, F.; Iosa, M.; Izzo, S.; Altavilla, R.; Paolucci, S.; Vernieri, F. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: An experimental trial. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014, 547290. [CrossRef] [PubMed]
28. Ang, K.K.; Guan, C.; Phua, K.S.; Wang, C.; Zhao, L.; Teo, W.P.; Chen, C.; Ng, Y.S.; Chew, E. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015, 96 (Suppl. S3), S79–S87. [CrossRef]
29. Kim, J.; Lee, M.; Yim, J. A New Approach to Transcranial Direct Current Stimulation in Improving Cognitive Motor Learning and Hand Function with the Nintendo Switch in Stroke Survivors. *Med. Sci. Monit.* 2019, 25, 9555–9562. [CrossRef]
30. Jin, M.; Zhang, Z.; Bai, Z.; Fong, K.N.K. Timing-dependent interaction effects of tDCS with mirror therapy on upper extremity motor recovery in patients with chronic stroke: A randomized controlled pilot study. *J. Neurol. Sci.* 2019, 405, 116436. [CrossRef]
31. Yao, X.; Cui, L.; Wang, J.; Feng, W.; Bao, Y.; Xie, Q. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischemic stroke: A randomized controlled trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2020, 17, 73. [CrossRef]
32. Rocha, S.; Silva, E.; Foerster, Á.; Wiesiolek, C.; Chagas, A.P.; Machado, G.; Baltar, A.; Monte-Silva, K. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: A double-blind randomized controlled trial. *Disabil. Rehabil.* 2016, 38, 653–660. [CrossRef] [PubMed]
33. Beaulieu, L.D.; Blanchette, A.K.; Mercier, C.; Bernard-Larocque, V.; Milot, M.H. Efficacy, safety, and tolerability of bilateral transcranial direct current stimulation combined to a resistance training program in chronic stroke survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2019, 37, 333–346. [CrossRef] [PubMed]
34. Triccas, L.T.; Burridge, J.H.; Hughes, A.; Verheyden, G.; Desikan, M.; Rothwell, J. A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 2015, 37, 181–191. [CrossRef] [PubMed]
35. Edwards, D.J.; Cortes, M.; Rykman-Peltz, A.; Chang, J.; Elder, J.; Thickbroom, G.; Mariman, J.J.; Gerber, L.M.; Oromendia, C.; Krebs, H.I.; et al. Clinical improvement with intensive robot-assisted arm training in chronic stroke is unchanged by supplementary tDCS. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2019, 37, 167–180. [CrossRef] [PubMed]

36. Hayward, K.S.; Kramer, S.F.; Dalton, E.J.; Hughes, G.R.; Brodtmann, A.; Churilov, L.; Cloud, G.; Corbett, D.; Jolliffe, L.; Kaffenberger, T.; et al. Timing and Dose of Upper Limb Motor Intervention After Stroke: A Systematic Review. *Stroke* 2021, 52, 3706–3717. [CrossRef] [PubMed]
37. Cockrell, J.R.; Folstein, M.F. Mini-Mental State Examination. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. Available online: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.453.4452&rep=rep1&type=pdf#page=150> (accessed on 22 August 2022).
38. Bikson, M.; Grossman, P.; Thomas, C.; Zannou, A.L.; Jiang, J.; Adnan, T.; Mourdoukoutas, A.P.; Kronberg, G.; Truong, D.; Boggio, P.; et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016, 9, 641–661. [CrossRef]
39. Gandiga, P.C.; Hummel, F.C.; Cohen, L.G. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2006, 117, 845–850. [CrossRef]
40. Brunoni, A.R.; Amadera, J.; Berbel, B.; Volz, M.S.; Rizzerio, B.G.; Fregni, F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011, 14, 1133–1145. [CrossRef]
41. Kleim, J.A.; Jones, T.A. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2008, 51, S225–S239. [CrossRef]
42. Maki, T.; Quagliato, E.; Cacho, E.W.A.; Paz, L.P.S.; Nascimento, N.H.; Inoue, M.; Viana, M.A. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. *Braz. J. Phys. Ther.* 2006, 10, 177–183. [CrossRef]
43. Schiefelbein, M.L.; Salazar, A.P.; Marchese, R.R.; Rech, K.D.; Schifino, G.P.; Figueiredo, C.S.; Cimolin, V.; Pagnussat, A.S. Upper-limb movement smoothness after stroke and its relationship with measures of body function/structure and activity—A cross-sectional study. *J. Neurol. Sci.* 2019, 401, 75–78. [CrossRef] [PubMed]
44. Page, S.J.; Fulk, G.D.; Boyne, P. Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Phys. Ther.* 2012, 92, 791–798. [CrossRef] [PubMed]
45. Subramanian, S.K.; Prasanna, S.S. Virtual Reality and Noninvasive Brain Stimulation in Stroke: How Effective Is Their Combination for Upper Limb Motor Improvement?—A Meta-Analysis. *PM R* 2018, 10, 1261–1270. [CrossRef] [PubMed]
46. Van Hoornweder, S.; Vanderzande, L.; Bloemers, E.; Verstraelen, S.; Depestele, S.; Cuypers, K.; van Dun, K.; Strouwen, C.; Meesen, R. The effects of transcranial direct current stimulation on upper-limb function post-stroke: A meta-analysis of multiple-session studies. *Clin. Neurophysiol.* 2021, 132, 1897–1918. [CrossRef] [PubMed]
47. O'Brien, A.T.; Bertolucci, F.; Torrealba-Acosta, G.; Huerta, R.; Fregni, F.; Thibaut, A. Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: A meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2018, 25, 1017–1026. [CrossRef]

48. Zhang, L.; Xing, G.; Fan, Y.; Guo, Z.; Chen, H.; Mu, Q. Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Rehabil.* 2017, 31, 1137–1153. [CrossRef]
49. Kim, D.Y.; Lim, J.Y.; Kang, E.K.; You, D.S.; Oh, M.K.; Oh, B.M.; Paik, N.J. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2010, 89, 879–886. [CrossRef]
50. Hesse, S.; Waldner, A.; Mehrholz, J.; Tomelleri, C.; Pohl, M.; Werner, C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: An exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 2011, 25, 838–846. [CrossRef]
51. Viana, R.T.; Laurentino, G.E.C.; Souza, R.J.P.; Fonseca, J.B.; Silva Filho, E.M.; Dias, S.N.; Teixeira-Salmela, L.F.; Monte-Silva, K.K. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2014, 34, 437–446. [CrossRef]
52. Galvão, S.C.B.; dos Santos, R.B.C.; dos Santos, P.B.; Cabral, M.E.; Monte-Silva, K. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014, 95, 222–229. [CrossRef]
53. Seniów, J.; Bilik, M.; Leśniak, M.; Waldowski, K.; Iwański, S.; Członkowska, A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil. Neural Repair* 2012, 26, 1072–1079. [CrossRef] [PubMed]
54. Di Pino, G.; Pellegrino, G.; Assenza, G.; Capone, F.; Ferreri, F.; Formica, D.; Ranieri, F.; Tombini, M.; Ziemann, U.; Rothwell, J.C.; et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol.* 2014, 10, 597–608. [CrossRef] [PubMed]
55. Kang, N.; Summers, J.J.; Cauraugh, J.H. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016, 87, 345–355. [CrossRef]
56. Pineiro, R.; Pendlebury, S.; Johansen-Berg, H.; Matthews, P.M. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: Evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 2001, 32, 1134–1139. [CrossRef] [PubMed]
57. Calautti, C.; Leroy, F.; Guincestre, J.Y.; Baron, J.C. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: A longitudinal PET study with clinical correlation. *Neuroimage* 2003, 19, 1650–1654. [CrossRef]
58. Delvaux, V.; Alagona, G.; Gérard, P.; De Pasqua, V.; Pennisi, G.; de Noordhout, A.M. Post-stroke reorganization of hand motor area: A 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2003, 114, 1217–1225. [CrossRef] [PubMed]
59. De Almeida, P.M.D.; Pereira, C.S.; dos Santos, H.F.C.M.; Martins, A.C.; Vital, E.; Noronha, T.; Costa, R.J.D.; Jacobsohn, L.; Caldas, A.C. Categorização CIF de instrumentos de medida e intervenções utilizados na Fisioterapia em sujeitos com AVC. *Cadernos de Saúde* 2016, 8, 16–37.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Efeitos comportamentais e neurofisiológicos da Estimulação Transcraniana por corrente contínua na reabilitação de paciente pós-acidente vascular encefálico”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Kátia Karina do Monte-Silva. Endereço do pesquisador responsável: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Avenida Profº Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária - Recife/PE-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939 / Fax: (81) 2126-8939 / e-mail: monte.silvakk@gmail.com. Também participam desta pesquisa: Raylene Acácia Pires de Araújo Ramalho, mestrando do programa de pós-graduação em Fisioterapia (contato: 81-99726.5907), Adriana Baltar do Rêgo Maciel – doutora do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento (contato: 81-9129.6401), Déborah Marques de Oliveira – doutora do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento (contato: 81-9747.9444). Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubricar as folhas e assinar ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: O objetivo deste estudo é analisar se a Estimulação Transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS) associada a fisioterapia neurofuncional é superior a fisioterapia neurofuncional sozinha; analisar a dose-resposta do número de sessões de tDCS associada com a fisioterapia neurofuncional (5 versus 10 sessões) sobre a recuperação sensório-motora do MS e estabelecer o número mínimo de sessões de tDCS associada com a fisioterapia neurofuncional na promoção da recuperação sensório-motora do membro superior (MS) de pacientes após acidente vascular cerebral (AVC) crônico.

Justificativa do trabalho: Há necessidade de analisar a melhor dose-resposta ao menor número de sessões da tDCS associada a fisioterapia neurofuncional para reduzir o custo com a reabilitação e potencializar a recuperação da função motora do MS.

Procedimentos da Pesquisa: O (a) Sr. (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 10 sessões terapêuticas, sendo 05 sessões por semana, podendo faltar no máximo 02 sessões, sendo as seguintes técnicas possíveis por sessão: (i) **tDCS anódica + Fisioterapia Motora;** (ii) **tDCS catódica + Fisioterapia Motora;** (iii) **tDCS sham + Fisioterapia Motora;** (iv) entrega de cartilha com orientações. É importante esclarecer que não será permitida a escolha de qual técnica você será submetido (a).

Riscos: O estudo fornece risco mínimo à saúde dos participantes, uma vez que a técnica é considerada segura de acordo com a literatura científica e os pesquisadores possuem experiência na área. O (a) paciente poderá experimentar cansaço após as sessões de fisioterapia ou formigamento e/ou prurido após as sessões de estimulação transcraniana, porém sem prejuízo a sua saúde.

Benefícios: O participante do estudo terá como benefício a oportunidade de receber acompanhamento fisioterapêutico ou orientações fisioterapêuticas de qualidade, sem qualquer custo, voltadas ao tratamento da sequela pós-AVC. Como também, poderá receber uma técnica nova e promissora, tendo possibilidade de maior recuperação do seu quadro clínico. Além de contribuir para a evolução das pesquisas na área de reabilitação neurológica para pacientes portadores de sequelas de AVC.

Relevância da pesquisa: A relevância da pesquisa está no fato de que fornecerá dados da técnica utilizada como forma de estabelecer a melhor estratégia para potencializar os efeitos da fisioterapia na fase crônica pós-AVC. Essas informações serão divulgadas, de modo que outros profissionais de saúde tenham acesso.

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 (entrevistas e questionários) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do laboratório de neurociência aplicada (LANA), sob a responsabilidade das pesquisadoras Raylene Acácia Pires de

Araújo Ramalho, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Déborah Marques de Oliveira e Maíra Izzadora Souza Carneiro, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

O (a) Senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

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 – 1 andar , sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Efeitos da dose-resposta de protocolos da estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS), no que se direciona ao número de sessões ideal e eficaz na melhora do comprometimento sensório-motor do membro superior em pacientes pós-AVC crônico” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa , os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura _____ do participante _____ (ou responsável legal): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

APÊNDICE C – PROTOCOLO DA FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL

PROTOCOLO DE FISIOTERAPIA

ORIENTAÇÕES ANTES DE COMEÇAR O ATENDIMENTO:

1. Fazer silêncio durante as sessões, pois auxiliará numa melhor concentração do paciente;
2. Realizar mobilizações articulares no membro superior antes dos alongamentos;
3. Antes de dar início aos exercícios, fazer alongamento da cervical, ambos os membros superiores e tronco com auxílio da bola suíça (lateral/ flexão/ extensão) – 2x30s;
4. Sempre que realizar os exercícios dê estímulos verbais e de incentivo;
5. Realizar os exercícios de forma progressiva, respeitando as limitações de cada paciente;
6. Realizar os exercícios exigindo o máximo de sua funcionalidade;
7. Sempre que for realizar os atendimentos, não sair de perto do paciente para evitar possíveis quedas.

EXERCÍCIOS PADRONIZADOS, PROGRESSIVOS E ADAPTADO PARA CADA PACIENTE:

Seguir a ordem dos exercícios

EXERCÍCIOS PARA RITMO ESCAPULO-UMERAL

• Posição: decúbito lateral

- 1. Progressão:** Mobilização escapular e diagonais de FNP (pósterio-depressão e ântero-elevação);
- 2. Progressão:** Início rítmico até reversão dinâmica (escápula e pelve).
(Repetições: 8)

- **Posição: supino (fortalecer serrátil)**

1. **Progressão:** Mão parética no ombro do terapeuta para realizar descarga de peso para frente (passivo ou ativo-assistido);
2. **Progressão:** Descarrega o peso, mantém e retorna;
3. **Progressão:** Paciente com halter de 1kg na mão, realizar elevação de braço;
4. **Progressão:** Sentado em frente ao espelho, segurando halter de 1Kg ou um bastão, fazer extensão dos braços a frente e o fisioterapeuta exerce uma resistência contra ao movimento.

(Repetições: 8)

- **Posição: prono**

1. **Progressão:** Paciente deitado em prono, solicita que com o apoio do antebraço, ele realize extensão de tronco associado a retração escapular;
2. **Progressão:** Solicita o paciente em manter essa extensão de tronco;
3. **Progressão:** Realizar o movimento de extensão de tronco com retração escapular, em 4 apoios (cadeia cinética fechada).

(Repetições: 8)

ESTABILIDADE DE OMBRO

- **Posição: sentado (pés bem apoiados no chão)**

1. **Progressão:** Flexão lateral e rotação de tronco com transferência de peso sobre a mão com extensão do cotovelo;
2. **Progressão:** Encostar o cotovelo na maca, fornecendo resistência ao membro superior parético.

Nível de progressão: 1. Realizar estabilização do cotovelo de início; 2. Não estabilizar o cotovelo do paciente; 3. Paciente realizar flexão do membro parético até encostar no tablado.

(Repetições: 10)

FLEXÃO DE OMBRO

- **Posição: sentado de frente para o espelho**

1. **Progressão:** Paciente segura o theraband com a mão sadia no tatame, enquanto a mão parética realiza padrão diagonal para flexão, abdução e rotação externa;

2. **Progressão:** Aumentar a resistência do theraband;
3. **Progressão:** Mudança do theraband para objetos com tamanhos diferentes e de peso;
4. **Progressão:** Realizar exercício em pé, theraband presa na barra paralela e a mão parética faz a diagonal.

Obs: Primeiro realiza a atividade olhando para o espelho e após, faz a diagonal acompanhando olho-mão.

(Repetições: 10)

ABDUÇÃO DE OMBRO (sempre em rotação externa, caso passe de 90°)

- **Posição: sentado**

1. **Progressão:** Paciente sentado no tatame faz movimento de lateralização e alinhamento com o auxílio da bola suíça (cotovelos e antebraço apoiados na bola);
2. **Progressão:** Aumentar o número de repetições.

(Repetições: 10 para cada lado).

ROTAÇÃO EXTERNA

- **Posição: de pé**

1. **Progressão:** Pegar a bola na linha média e entregar ao fisioterapeuta para realizar a abdução e rotação externa;
2. **Progressão:** Aumentar o peso do objeto;
3. **Progressão:** Inserir resistência manual.

(Repetições: 10)

EXTENSÃO DE COTOVELO

- **Posição: sentado em frente à mesa afastada**

1. **Progressão:** Pegar pegador de roupa e soltar do lado parético - cruzar linha média corporal. Realizar toda a atividade com o cotovelo estendido;
2. **Progressão:** Aumentar a quantidade de pegadores no mesmo tempo;
3. **Progressão:** Aumentar o peso do objeto.

(Tempo: 2 minutos)

CONTROLE DA FLEXÃO ATIVA DE COTOVELO

- **Posição: sentado em frente à mesa com cotovelo apoiado**

1. **Progressão:** Paciente levará uma garrafa de água de 500mL vazia a boca;
2. **Progressão:** Encher a garrafa de água, aumentando a carga;
3. **Progressão:** Tirar o cotovelo do apoio;
4. **Progressão:** Mover a garrafa em diferentes distâncias.

(Repetições: 8)

EXTENSÃO DE PUNHO

- **Posição - sentado em frente à mesa com ombro e cotovelo semifletidos**

1. **Progressão:** Empurra a garrafa de água vazia sobre a mesa com apoio dos braços;
2. **Progressão:** Aumenta a intensidade, colocando água na garrafa;
3. **Progressão:** Realizar o movimento sem o apoio do antebraço.

(Repetições: 8)

CONTROLE DA FLEXÃO ATIVA DE PUNHO

- **Posição - sentado em frente a mesa com cotovelo apoiado**

1. **Progressão:** Levar uma garrafa vazia de água à boca com cotovelo apoiado;
2. **Progressão:** Aumenta a intensidade, colocando água na garrafa;
3. **Progressão:** Realizar o movimento sem o apoio do antebraço.

(Repetições: 8)

PREENSÃO E PINÇA

- **Posição: sentado em frente à mesa com cotovelo apoiado**

1. **Progressão:** Levar uma garrafa de água de 500mL vazia à boca. Solicitar o movimento completo de abrir e fechar a mão a cada repetição;

(Repetições: 8)

2. **Progressão:** Colocar água para aumentar a intensidade da carga para levar a boca;
3. **Progressão:** Realizar o movimento sem o apoio do cotovelo;
4. **Progressão:** Afastar o objeto para pegar e levar a boca;
5. **Progressão:** Pegar pegador e realizar movimentos na diagonal para pregar numa toalha.

(Tempo: 2 minutos).

DISSOCIAÇÃO DE CINTURAS VISANDO ROTAÇÃO DE TRONCO

- **Posição: sentado no tablado**

1. **Progressão:** Paciente pegar uma bola média que será entregue pelo terapeuta de um lado para o outro);
2. **Progressão:** Pegar a bola com maior distanciamento;
3. **Progressão:** Paciente pega a bola de um lado para o outro, mas agora em cima e em baixo;
4. **Progressão:** Pegar a bola alternando os lados, mas agora se sentando e se levantando do tablado.

(Repetições: 10).

APÊNDICE D -FICHA DE AVALIAÇÃO DO ESTUDO I

Marque qual a avaliação comportamental

AV () REAV 1 () REAV 2 ()

PACIENTE: _____ DATA: ____ / ____ / ____ HORÁRIO: _____

AVALIADOR: _____

Membro dominante: _____ Membro acometido: _____

1.ESCALA DE AVALIAÇÃO DE FULG-MEYER (SEÇÕES III e IV)

III. Função Motora MMSS (posição sentada): Total ()

1. Motricidade Reflexa: Bíceps/tríceps () ; Máx = 2

Pontuação: (0) Sem atividade reflexa (2) Atividade reflexa pode ser avaliada

2. Sinergia Flexora: Elevação () ; Retração de ombro () ; Abdução > 90° () ; Rot. Externa () ; Flexão de cotovelo () ; Supinação () ; Total () Máx = 12

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

3. Sinergia extensora: Adução do ombro () ; Rotação interna () ; Extensão do cotovelo () ; Pronação () ; Total () Máx = 8

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

4. Movimentos com e sem sinergia: Máx = 12

A) Mão a coluna lombar ()

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

B) Flexão de ombro até 90° ()

Pontuação: (0) se o início do movimento o braço é abduzido ou o cotovelo é fletido (1) se na fase final do movimento o ombro abduz e /ou ocorre flexão de cotovelo (2) a tarefa é realizada perfeitamente.

C) Prono-supinação (cotovelo a 90° e ombro a 0°) ()

Pontuação: (0) não ocorre posicionamento correto do cotovelo e ombro e/ou pronação e supinação não pode ser realizada completamente (1) prono-supino pode ser realizada com ADM limitada ao mesmo tempo em que ombro e cotovelo estão corretamente posicionados (2) a tarefa é realizada perfeitamente.

D) Abdução de ombro a 90° com o cotovelo estendido e pronado ()

Pontuação: (0) não é tolerada nenhuma flexão de ombro ou desvio da pronação do antebraço (1) realiza parcialmente ou ocorre flexão do cotovelo e o antebraço não se mantém pronado na fase TARDIA do movimento (2) a tarefa pode ser realizada sem desvio.

E) Flexão de ombro de 90° a 180° ()

Pontuação: (0) o braço é abduzido e o cotovelo fletido no início do movimento (1) o ombro abduz e/ou ocorre flexão de cotovelo na fase final do movimento (2) a tarefa é realizada perfeitamente

F) Prono-supinação (cotovelo estendido e ombro fletido de 30° a 90°) (); Total ()

Pontuação: (0). posição não pode ser obtida pelo paciente e /ou prono-supinação não pode ser realizada perfeitamente (1) atividade de prono-supinação pode ser realizada mesmo com ADM limitada e ao mesmo tempo o ombro e o cotovelo estão corretamente posicionados (2) a tarefa é realizada perfeitamente

5. Atividade reflexa normal: Bíceps/tríceps/flexor dos dedos () – (Só avaliar se o pct. Atingir nota 2 para os itens d,e, f) MÁX = 2

Pontuação: (0) 2 ou 3 reflexos estão hiperativos (1) 1 reflexo está hiperativo ou dois estão vivos (2) Não mais que um reflexo está vivo e nenhum está hiperativo

6. Controle de punho: MÁX = 10

A) Cotovelo a 90°, ombro a 0° e pronação com resistência (assistência se necessário) ()

Pontuação: (0) paciente não pode dorsifletir o punho na posição requerida (1) a dorsiflexão pode ser realizada, mas sem resistência alguma (2) a posição pode ser mantida contra alguma resistência

B) Máxima flexo-extensão de punho, cotovelos a 90°, ombro 0°, dedos fletidos e pronação (assistência se necessário) ()

Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada

C) Dorsiflexão com cotovelo a 0°, ombro a 30° e pronação com resistência (auxílio) ()

Pontuação: (0) paciente não pode dorsifletir o punho na posição requerida (1) a dorsiflexão pode ser

realizada, mas sem resistência alguma (2) a posição pode ser mantida contra alguma resistência

D) Máxima flexo-extensão, com cotovelo a 0°, ombro a 30° e pronação (auxílio) ()

Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada

E) Circundução () ; Total ()

Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada

7. Mão: MÁX = 14

A) Flexão em massa dos dedos ()

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

B) Extensão em massa dos dedos ()

Pontuação: (0) nenhuma atividade ocorre (1) ocorre relaxamento (liberação) da flexão em massa (2) extensão completa (comparando com mão não afetada)

C) Preensão 1: Articulação metacarpofalangeana (II a V) estendidas e interfalangeana distal e proximal fletidas. Preensão contra resistência (segurar um livro) ()

Pontuação: (0) posição requerida não pode ser realizada (1) a preensão é fraca (2) a preensão pode ser mantida contra considerável resistência

D) Preensão 2: aduzir o polegar e segurar um papel interposto entre o polegar e o indicador ()

Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o papel pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o papel é segurado firmemente contra um puxão

E) Preensão 3: oposição entre polegar e indicador com lápis interposto ()

Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o lápis pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o lápis é segurado firmemente contra um puxão

F) Preensão 4: Segurar com firmeza um objeto cilíndrico, com a superfície volar do 1° e 2° dedos contra os demais ()

Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o objeto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o objeto é segurado firmemente contra um puxão

G) Preensão 5: O paciente segura firmemente uma bola de tênis () ; Total ()

Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o objeto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o objeto é segurado firmemente contra um puxão

IV. Coordenação/Velocidade MMSS (posição sentada): Total () MÁX = 6

A) Tremor ()

Pontuação: (0) tremor marcante, (1).tremor leve, (2) sem tremor

B) Dismetria ()

Pontuação: (0) dismetria marcante, (1) dismetria leve,(2) sem dismetria

C) Velocidade: Index-nariz 5 vezes, e o mais rápido que conseguir ()

Pontuação: (0) 6 seg mais lento que o lado não afetado, (1) de 2 a 5 seg mais lento que o lado não afetado, (2) menos de 2 seg de diferença entre os lados

PONTUAÇÃO - SEÇÃO III: _____ (máx 60) SEÇÃO IV: _____ (máx 6)

_____ TOTAL: _____

ANEXO A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	--	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROFISIOLÓGICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA REABILITAÇÃO DE PACIENTES PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Pesquisador: Kátia Karina do Monte Silva

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 01574512.7.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 446.016

Data da Relatoria: 03/10/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao protocolo em epígrafe, a qual visa à mudança do título devido à ampliação da amostra do estudo, mudança essa que gerou introdução de um grupo de intervenção, bem como alteração na introdução do projeto, ampliação dos objetivos específicos e modificações na metodologia onde foram adicionados: 10 pacientes na amostra populacional (devido à introdução de um grupo de intervenção); um critério de inclusão (devido à necessidade de recrutar pacientes na fase crônica); duas sessões terapêuticas (devido à necessidade de avaliar se o aumento do número de sessões reflete em incremento na melhora do paciente) e três instrumentos de avaliação (devido a necessidade de avaliar qualidade de vida, destreza manual e quantidade e qualidade da função do membro superior parético uma vez que a população do estudo se tornou mais heterogênea).

O propósito deste estudo é avaliar, através de um estudo controlado com estimulação fictícia (Sham), os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta e baixa frequência e da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) do tipo anódica e catódica associada a fisioterapia motora sobre a reabilitação motora do membro superior de pacientes após

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS			
Bairro: Cidade Universitária		CEP: 50.740-600	
UF: PE	Município: RECIFE		
Telefone: (81)2126-8588	Fax: (81)2126-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br	

ANEXO B- APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS

ClinicalTrials.gov PRS

Protocol Registration and Results System

Quick Links

[New Record](#)

[Quick Start Guide](#)

[Problem Resolution Guide](#)

Records ▼ Accounts ▼ Help ▼

Open	tDCS_stroke	NCT03446378	tDCS on Motor Rehabilitation of Post Stroke Patients	Public	06/12/2018 12:24	Kátia Monte-Silva monte.silvakk@gmail.com
----------------------	-------------	-------------	--	--------	------------------	--

ANEXO C - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: ARTIGO ORIGINAL



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



Article

Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?

Raylene Pires ^{1,†}, Adriana Baltar ^{1,2,†} , Maria Paz Sanchez ¹, Gabriel Barreto Antonino ^{1,2}, Rodrigo Brito ^{1,2}, Marina Berenguer-Rocha ¹ and Katia Monte-Silva ^{1,2,*} 

¹ Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife 50670-900, Brazil

² NApEN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Recife 55540-00, Brazil

* Correspondence: monte.silva@ufpe.br; Tel.: +55-81-2126-7579; Fax: +55-81-2126-8491

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: **Objective:** To investigate whether a higher number of transcranial direct current stimulation (tDCS) sessions results in a greater improvement in upper limb function in chronic post-stroke patients. **Materials and methods:** A randomized, sham-controlled, double-blind clinical trial was conducted in 57 chronic post-stroke patients (≥ 3 months after their injuries). The patients were allocated to receive sessions of tDCS combined with physiotherapy and divided into three groups (anodal, cathodal, and sham). The Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE) was used to assess the sensorimotor impairment of the patients' upper limbs before (baseline) and after five and ten sessions. The percentage of patients who achieved a clinically significant improvement (> 5 points on the FMA-UE) was also analyzed. **Results:** The FMA-UE score increased after five and ten sessions in both the anodal and cathodal tDCS groups, respectively, compared to the baseline. However, in the sham group, the FMA-UE score increased only after ten sessions. When compared to the sham group, the mean difference from the baseline after five sessions was higher in the anodal tDCS group. The percentage of individuals who achieved greater clinical improvement was higher in the stimulation groups than in the sham group and after ten sessions when compared to five sessions. **Conclusions:** Our results suggest that five tDCS sessions are sufficient to augment the effect of standard physiotherapy on upper limb function recovery in chronic post-stroke patients, and ten sessions resulted in greater gains.

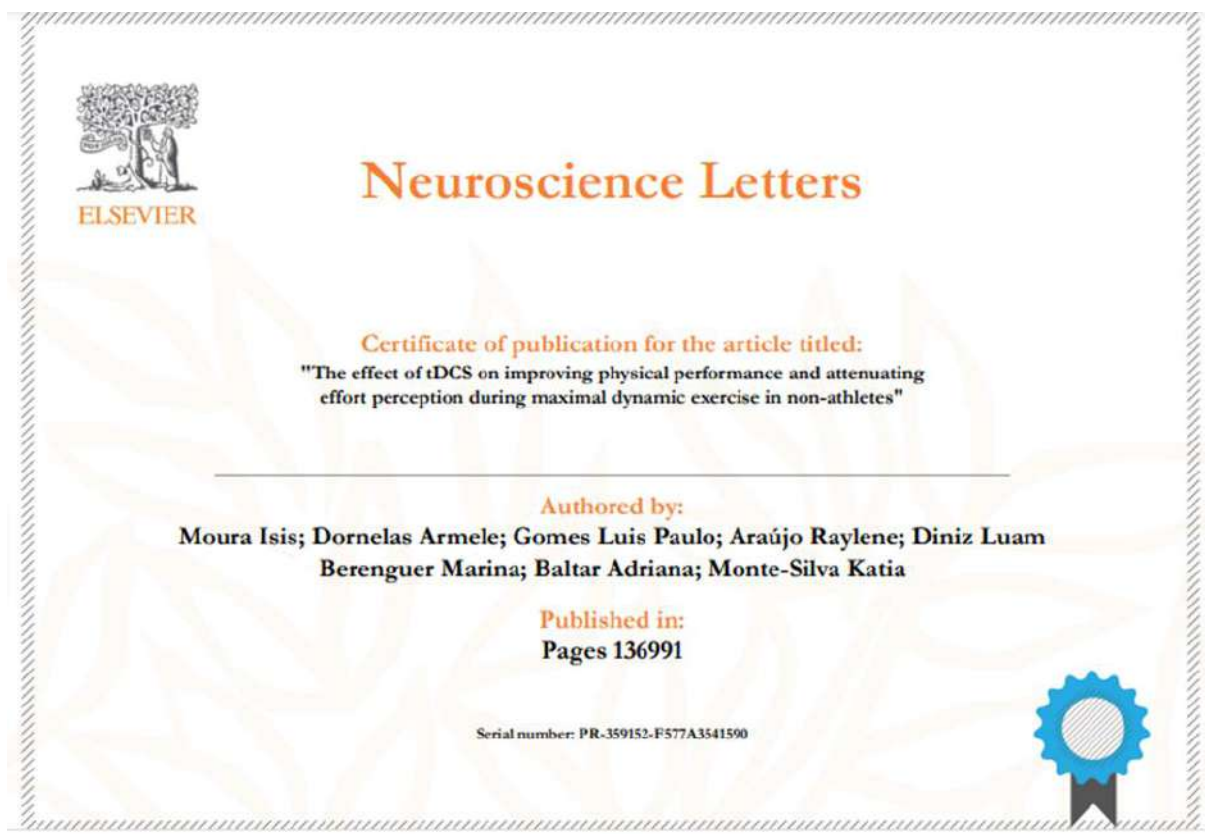
Keywords: stroke; upper limb; transcranial direct current stimulation; stimulation parameters; dose-response

 check for updates

Citation: Pires, R.; Baltar, A.; Sanchez, M.P.; Antonino, G.B.; Brito, R.; Berenguer-Rocha, M.; Monte-Silva, K. Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 1279. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021279>

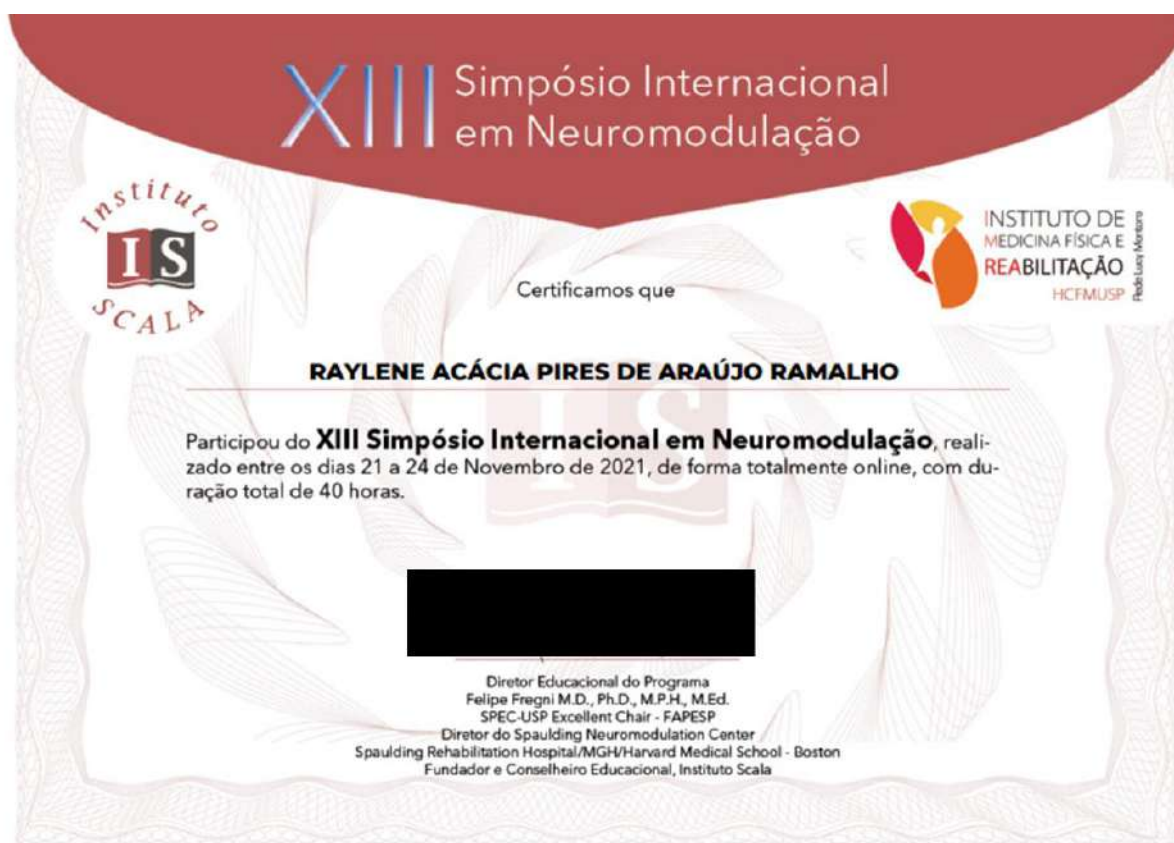
O Artigo original foi publicado na Revista: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, em 10 de Janeiro de 2023, intitulado “**Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?**” (Qualis A1 para Educação Física da CAPES). O artigo compõe com **Raylene Araújo**, sendo **autora principal** e colaboradores: Adriana Baltar; Maria Paz Sanchez; Gabriel Barreto Antonino; Rodrigo Brito; Marina Berenguer-Rocha e Kátia Monte-Silva.

ANEXO D - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
ARTIGO DE COLABORAÇÃO CIENTÍFICA



O Artigo de colaboração científica como co-autora foi publicado na Revista: *Neuroscience Letters* (Qualis B1 para área de Educação Física da CAPES), em 28 de Novembro de 2022, intitulado ***"The effect of tDCS on improving physical performance and attenuating effort perception during maximal dynamic exercise in non-athletes"***.

**ANEXO E - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**



ANEXO F - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



INSTITUTO DE
MEDICINA FÍSICA E
REABILITAÇÃO
HCFMUSP

XIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

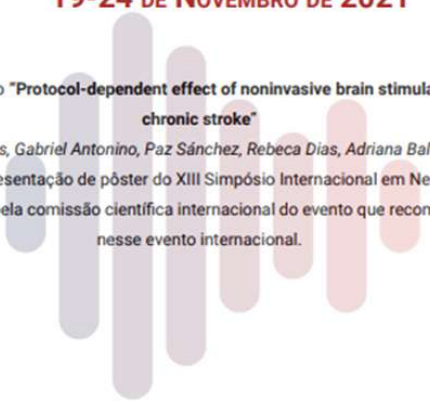
19-24 DE NOVEMBRO DE 2021



Certificamos que o trabalho científico intitulado **"Protocol-dependent effect of noninvasive brain stimulation on upper limb function in people with chronic stroke"**

Dos autores *Raylene Pires, Gabriel Antonino, Paz Sánchez, Rebeca Dias, Adriana Baltar, Kátia Monte-Silva*

Foi apresentado na sessão científica de apresentação de pôster do XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação no período de 19 a 24 de Novembro de 2021. O trabalho foi avaliado pela comissão científica internacional do evento que recomendou e aprovou a apresentação oficial nesse evento internacional.



International Neuromodulation Symposium

Inspiring the next generation of scientists



Diretor do Curso:
Felipe Fregni, MD, PhD, MPH
 São Paulo Excellence Chair (SPEC) – USP/FAPESP
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

ANEXO G - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



INSTITUTO DE
MEDICINA FÍSICA E
REABILITAÇÃO
HCFMUSP

XIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

19-24 DE NOVEMBRO DE 2021



Instituto
IS
SCALA

Certificamos que o trabalho científico intitulado **"Immediate and late effects of a single session of repetitive transcranial magnetic stimulation and manual therapy over pain in patients with knee osteoarthritis"**

Dos autores *Carolina Duarte Cavalcanti de Melo, Mannaly Braga de Mendonça, Gabriel Barreto Antonino, Rodrigo de Mattos Brito, Camilla Santos Araújo, Raylene Acácia Pires de Araújo Ramalho, Kátia Monte-Silva,*

Foi apresentado na sessão científica de apresentação de pôster do XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação no período de 19 a 24 de Novembro de 2021. O trabalho foi avaliado pela comissão científica internacional do evento que recomendou e aprovou a apresentação oficial nesse evento internacional.



International Neuromodulation Symposium

Inspiring the next generation of scientists



Diretor do Curso:
Felipe Fregni, MD, PhD, MPH
 São Paulo Excellence Chair (SPEC) – USP/FAPESP
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

ANEXO H - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



INSTITUTO DE
MEDICINA FÍSICA E
REABILITAÇÃO
HCFMUSP

XIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

19-24 DE NOVEMBRO DE 2021



Certificamos que o trabalho científico intitulado **"Immediate effects on functional mobility of patients with knee osteoarthritis after a single session of repetitive transcranial magnetic stimulation and manual therapy"**

Dos autores *Camilla Santos Araújo, Mannaly Braga de Mendonça, Gabriel Barreto Antonino, Rodrigo de Mattos Brito, Carolina Duarte Cavalcanti de Melo, Raylene Acácia Pires de Araújo Ramalho, Kátia Monte-Silva*

Foi apresentado na sessão científica de apresentação de pôster do XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação no período de 19 a 24 de Novembro de 2021. O trabalho foi avaliado pela comissão científica internacional do evento que recomendou e aprovou a apresentação oficial nesse evento internacional.

International Neuromodulation Symposium

Inspiring the next generation of scientists



Diretor do Curso:
Felipe Fregni, MD, PhD, MPH
 São Paulo Excellence Chair (SPEC) – USP/FAPESP
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

**ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**



ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



ANEXO K - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



**ANEXO L - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

CERTIFICADO

Certificamos que **RAYLENE ACÁCIA PIRES DE ARAÚJO RAMALHO**
participou do **IV SIMPÓSIO DE NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA**
realizado por meio digital, nos dias 08/10/2021 a 10/10/2021,
pela Rede de Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação (Rede NApEN),
totalizando uma **carga horária de 12 horas**.

São Paulo, 18 de outubro de 2021



PRESIDENTE
IV Simpósio de Neuromodulação Não
Invasiva



**ANEXO M - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

