



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

A influência da integridade funcional do trato corticoespinhal no efeito induzido pela estimulação elétrica por corrente contínua na recuperação motora de pacientes pós-acidente vascular encefálico

**RECIFE
2023**

MARIA PAZ SÁNCHEZ ALVARADO

A influência da integridade funcional do trato corticoespinal no efeito induzido pela estimulação elétrica por corrente contínua na recuperação motora de pacientes pós-acidente vascular encefálico

Dissertação apresentada ao programa de Pós- Graduação em
Fisioterapia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco como
requisito à obtenção do título de mestre em
Fisioterapia

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Monte-Silva

Coorientadora: Dra. Adriana Baltar do Rêgo Maciel

**RECIFE
2023**

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

S211a Alvarado, Maria Paz Sanchez.
A influência da integridade funcional do trato corticoespinal no efeito Induzido pela estimulação elétrica por corrente contínua na recuperação motora de pacientes pós-acidente vascular encefálico / Maria Paz Sanchez Alvarado. – 2023.
62 p.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva Machado
Coorientadora: Adriana Baltar do Rêgo Maciel
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2023.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. Acidente vascular encefálico. 3. Membro superior. 4. Trato corticoespinal . Machado, Kátia Karina do Monte Silva (orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 181)

MARIA PAZ SÁNCHEZ ALVARADO

A influência da integridade funcional do trato corticoespinhal no efeito induzido pela estimulação elétrica por corrente contínua na recuperação motora de pacientes pós-acidente vascular encefálico

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

Área de concentração: fisioterapia na atenção à saúde.

Aprovada em: 28/02/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Kátia Karina do Monte Silva Machado (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

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

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maíra Izzadora Souza Carneiro (Examinador externo)

Centro Especializado em Neuromodulação-NEUROMOD

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro aos meus pais. À minha mãe Jeannette por acreditar em mim desde o dia em que nasci. Pelo seu amor incondicional e pelas suas preocupações com o meu bem-estar. Ao meu pai Manuel, que já não está neste mundo, mas que me ensinou que a empatia e a bondade são as maiores e mais belas lições da vida, por isso agradeço-lhe por me mostrar o caminho. Se não fosse a contribuição que cada um deles deu na minha vida, eu não seria a pessoa que sou hoje.

À minha irmã e melhor amiga, Mariangel. A pessoa mais incrível que conheço e que me inspirou a lutar por mais sempre. Me lembra quanto pode a me amar e me sentir a pessoa mais amada do mundo. Seu apoio e amor constantes me tornam uma pessoa melhor a cada dia.

À minha avó Lourdes, a pedra que sustenta minha família e o maior exemplo de força e amor que tenho. Ela me cuida e me ama desde o dia em que nasci, e sem o apoio dela não sei onde estaria.

À minha irmã Gaby, por cuidar de mim e me amar desde que eu não sabia andar. Sempre senti seu amor e cuidado como mãe e seus valores me acompanham até hoje. Além disso, me deu a grande felicidade de ser tia dos meus preciosos sobrinhos Tammy e Joaquin. Ver seus rostinhos me inspira a ser a tia em quem eles podem confiar e tomar como referência para coisas boas em suas vidas.

Ao meu irmão Adrián que me acompanhou durante anos de bons e maus momentos. Obrigado pelo apoio incondicional.

Aos meus grandes apoios emocionais, meus cachorrinhos (Lily, Cherry, Pipoca, Lulu e Benji). Eles são tão importantes para mim que eu não poderia deixá-los de fora desses agradecimentos. Eu ria, chorava e brincava com eles em momentos muito difíceis e eles me ajudaram a permanecer no meu eu autêntico.

A todos os meus amigos, amigas e pessoas especiais que estiveram me apoiando todos os dias, principalmente na reta final desse grande projeto.

Às pessoas maravilhosas que conheci na minha experiência de viver no Brasil. Aos meus colegas de mestrado; a Denise, minha grande amiga panamenha que a vida me permitiu encontrar em momentos de incerteza, mas para os quais conseguimos levá-lo com um sorriso no rosto.

A Beca Dias, meu anjo brasileiro como o chamei em minhas primeiras tentativas de falar português com a intenção de transmitir minha profunda gratidão por seu apoio. Quando cheguei à minha nova casa para embarcar nessa grande experiência, não conhecia ninguém e às vezes me sentia muito sozinha. Beca me fez sentir em casa e ver a bondade nas pessoas, independentemente de nossas diferenças culturais. Agradeço à Ana Eugênia, minha outra querida amiga que me apoiou nesse processo enquanto estive no Brasil.

A todas as pessoas maravilhosas que conheci no LANA, sempre me receberam com um sorriso e uma boa atitude. À minha orientadora e grande exemplo para seguir Kátia Monte-Silva, à Adriana Baltar que com muita paciência me guiaram por esse árduo caminho.

Agradeço a todos os docentes e funcionários do Departamento de Fisioterapia da UFPE, sempre muito atenciosos e simpáticos me ajudaram no meu processo de adaptação e conclusão deste projeto.

À CAPES pela bolsa concedida e à Organização dos Estados Americanos pela oportunidade que me deram de obter esse título acadêmico.

“Porque cada um, independente das habilitações que tenha, ao menos uma vez na vida fez ou disse coisas muito acima da sua natureza e condição, e se a essas pessoas pudéssemos retirar do cotidiano pardo em que vão perdendo os contornos, ou elas a si próprias se retirassem de malhas e prisões, quantas mais maravilhas seriam capazes de obrar, que pedaços de conhecimento profundo poderiam comunicar, porque cada um de nós sabe infinitamente mais do que julga e cada um dos outros infinitamente mais do que neles aceitamos reconhecer.” (SARAMAGO, J. 1986)

RESUMO

Introdução: a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês transcranial direct current stimulation) tem demonstrado ser um tratamento eficaz para a recuperação motora do membro superior após acidente vascular encefálico (AVE). No entanto, a grande variabilidade da resposta terapêutica a tDCS limita sua implementação na prática clínica. Biomarcadores neurofisiológicos com valores prognósticos para resposta tDCS na recuperação motora após AVE são pouco estudados. **Objetivo:** este estudo teve como objetivo investigar se o efeito induzido pela tDCS na recuperação motora do membro superior após AVE crônico depende da integridade funcional do trato corticospinal (TCS). **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e sham-controlado com 37 pacientes com AVE crônico. Os pacientes receberam aplicação de tDCS real no córtex motor do hemisfério lesionado (grupo anodal tDCS) ou aplicação de tDCS fictícia (grupo sham) por 30 segundos associada à fisioterapia durante 10 sessões (5 sessões semanais). A integridade funcional do TCS do hemisfério lesionado foi avaliada pela presença do potencial evocado motor (PEM) induzido pela estimulação magnética transcraniana (TMS). A seção da membro superior da escala Fugl Meyer (EFM-MS) foi empregada para identificar os respondedores e não respondedores ao tratamento (mudanças na pontuação da EFM-MS > 5,2 pontos) para cada grupo. **Resultados:** os pacientes que receberam estimulação anódica e tinham PEM presente exibiram maiores ganhos na função motora após o tratamento e tiveram uma porcentagem maior de respondedores em comparação com pacientes que receberam estimulação fictícia. **Conclusão:** o efeito induzido pela tDCS na função do membro superior de pacientes com AVE crônico parece depender da integridade funcional do trato corticospinal. Esses achados podem ajudar a orientar a decisão clínica na indicação da tDCS de acordo com o perfil de cada paciente.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua; acidente vascular encefálico; membro superior; trato corticoespinhal.

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is proposed as an effective treatment for upper limb motor recovery after stroke. However, the large variability of therapeutic response to tDCS limits its implementation as standard patient care. Neurophysiological biomarkers with prognostic values for tDCS response on motor recovery after stroke have rarely been studied. **Objective:** This study aimed to investigate whether tDCS-induced effect on upper limb motor recovery after chronic stroke depends on the functional integrity of corticospinal tract (CST). **Methods:** This is a secondary analysis from a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial performed with 37 stroke patients. Patients received real tDCS application on the motor cortex of the lesioned hemisphere (anodal tDCS group) or 30-second of sham tDCS application associated with physical therapy for 10 sessions (5 sessions a week). The functional integrity of CST was assessed by presence of motor evoked potential (MEP) induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). The Fugl Meyer Assessment upper extremity section (UE-FM) was employed to identify the tDCS treatment responders and non-responders (> 5.2 points) for each group. **Results:** Results showed patients who received anodal stimulation and had MEP present, exhibited the best improvements on motor function after treatment and had a higher percentage of responders compared to patients receiving sham stimulation. **Conclusion:** tDCS-induced effect on upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract. These findings may help to guide clinical decisions in the application of tDCS according to the profile of each patient.

Keywords: Transcranial direct current stimulation; stroke; upper extremity; corticospinal tract.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Referencial Teórico

- Figura 1. Esquema de funções de acordo com a área do cérebro.18
- Figura 2. Esquema dos efeitos da estimulação elétrica sobre a excitabilidade neural segundo a polaridade da corrente.22
- Figura 3. Modulação terapêutica da tDCS na excitabilidade cortical pós AVE considerando o hemisferio esquerdo como o lesionado.23

Estudo I

- Figure 1. Study flow diagram.....51
- Figure 2. Representation of results for changes in upper-extremity Fugl Meyer (UE-FM) after 10 sessions of anodal or sham tDCS application associated with physiotherapy, considering all patients, with motor evoked potential (MEP) present (MEP +) and absent (MEP -) (Fig 2.A) or only patients with MEP + (Fig 2.B).53

LISTA DE TABELAS

TABELAS

Estudo I

Table 1. Sample characterization.....	52
---------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AVE	Acidente vascular encefálico
DP	desvio padrão
EFM	escala de Fugl Meyer
EFM-MS	escala de Fugl Meyer (membro superior)
EMG	eletromiografia
HL	hemisfério lesionado
HNL	hemisfério não lesionado
LTD	Do inglês, Long-term depression
LTP	Do inglês, Long-term potentiation
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampére
PEM	Potencial evocado motor
SPSS	Do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCS	Trato corticoespinal
tDCS	Do inglês, <i>transcranial direct current stimulation</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCT	Trato corticoespinal
TMS	Do inglês, <i>transcranial magnetic stimulation</i>

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	14
2.	INTRODUÇÃO	15
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)	17
3.1.1	Recuperação pós-AVE	19
3.2	tDCS.....	20
3.2.1	tDCS em pacientes pós AVE	22
3.3	TMS	24
4.	HIPÓTESES	27
5.	OBJETIVOS	28
5.1	OBJETIVO GERAL.....	28
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
6.	MÉTODOS	29
6.1	DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	29
6.2	ASPECTOS ÉTICOS	29
6.3	POPULAÇÃO/AMOSTRA	29
6.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	30
6.5	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	30
6.6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	31
6.6.1	Randomização, sigilo de alocação e cegamento	31
6.6.2	Estimulação transcraniana por corrente contínua	31
6.6.3	Fisioterapia neurofuncional	31
6.6.4	Avaliação da integridade do trato corticoespinal	32
6.6.5	Definição de respondedores e não-respondedores	32
6.7	ANÁLISE DOS DADOS.....	33
7.	RESULTADOS	33
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

APÊNDICE A -TCLE	42
APÊNDICE B - ESTUDO 1	45
ANEXO A- APROVAÇÃO CÔMITE DE ÉTICA	59
ANEXO B- APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS	60
ANEXO C- ESTUDO ORIGINAL.....	61
ANEXO D: COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO	62

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. Dentre os estudos que englobam essa linha de pesquisa estão ensaios clínicos direcionados a investigar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos. A presente dissertação está inserida nesta linha uma vez que visa verificar se a integridade do trato corticoespinal influencia na resposta da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês *transcranial direct current stimulation*) na recuperação sensória motora do membro superior parético de pacientes pós acidente vascular encefálico (AVE).

Os dados adquiridos neste estudo resultou em contribuição científica, como: artigo original intitulado *Transcranial direct current stimulation-induced meaningful changes in upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract*, que foi submetido à revista *Frontiers in Neurology* (Qualis A3; 63% Scopus Percentil); 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 foi co-autora do artigo intitulado *Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients?* publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Qualis A2; 80% Scopus percentil).

2. INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma doença cerebrovascular com alta incidência global (BENJAMIN *et al.*, 2017; KRISHNAMURTHI *et al.*, 2015) e é considerada como a primeira causa de incapacidade em longo prazo (ALAWIEH *et al.*, 2018). Nesse cenário, o AVE apresenta um impacto socioeconômico, acarretando em altos custos com saúde pública (RAMOS-LIMA *et al.*, 2018).

Dentre as sequelas apresentadas, a função sensório motora do membro superior apresenta-se como uma das principais limitações após o AVE e impacta nas atividades de vida diária e qualidade de vida dos pacientes (RAMOS-LIMA *et al.*, 2018). A recuperação funcional do membro superior está pautada em diversas técnicas e recursos, a evidência científica apresenta estratégias que são utilizadas na prática clínica (MENG *et al.*, 2023; VILLA-BERGES *et al.*, 2023; GARRIDO M *et al.*, 2022). Esta recuperação está diretamente relacionada à plasticidade cerebral, dessa forma estratégias que promovam a plasticidade e possam otimizar a abordagem terapêutica têm sido propostas (RUNGSEETHANAKUL *et al.* 2022; WANG *et al.*, 2018). Nesse contexto, estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS) surge como uma potencial ferramenta na recuperação funcional de pacientes pós AVE (BORNHEIM *et al.*, 2022; SANTOS FERREIRA *et al.*, 2019; MENG *et al.*, 2023).

A tDCS consiste na aplicação de uma corrente contínua de baixa intensidade aplicada sobre o escalpo intacto capaz de modificar a atividade elétrica cortical. O seu uso como terapia adjuvante para a recuperação motora de pacientes pós-AVE já é bem documentada na literatura científica (BAI, X. *et al.*, 2019; KANG, N.; SUMMERS; CAURAUGH, 2016a; ORRÙ *et al.*, 2020; VAN HOORNWEDER *et al.*, 2021a). A aplicação da tDCS em pacientes pós-AVE é pautada em diferentes teorias (para revisão, ver DI PINO *et al.*, 2014). Em todas elas, a integridade funcional do trato corticoespinal (TCT) parece ter um papel essencial no efeito produzido. O TCT é o trato composto de neurônios que se originam no córtex e terminam diretamente ou monossinapticamente sobre os motoneurônios alfa ou nos interneurônios espinhais e é considerado a via mais importante para controle motor voluntário (KALAMBOGIAS

et al., 2021; MCKAY *et al.*, 2005). Restabelecer o funcionamento desta via seria um dos objetivos da ativação cerebral com a tDCS.

A integridade funcional do TCT pode ser avaliada por meio da estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*; LIU *et al.*, 2021). Esta técnica caracteriza-se pela passagem de um campo magnético variável pela bobina de estimulação capaz de induzir um campo elétrico no tecido cerebral e despolarizar células, podendo promover a ativação do TCT quando aplicada sobre a região do córtex motor primário (Okamoto *et al.*, 2021). Dentre as várias funções, a TMS tem sido empregada para avaliar a integridade funcional do TCT em pacientes pós-AVE. Estudos apontam que pacientes que apresentam integridade funcional do TCT preservada nos primeiros 30 dias pós-AVE têm bom prognóstico de recuperação motora (Stinear *et al.*, 2007). Assim a presença ou ausência da integridade funcional do TCT avaliada pela TMS nas primeiras semanas pós AVE tem sido considerada um biomarcador de prognóstico de recuperação (YOO *et al.*, 2019).

Apesar da evidência científica apontarem para o benefício do uso da tDCS para recuperação sensória motora do membro superior de pacientes pós AVE (BAI *et al.*, 2019), a grande variabilidade da resposta terapêutica entre os indivíduos ainda limita a implementação deste recurso na prática clínica (Wiethoff *et al.*, 2014). É possível que a não observação da integridade do TCT nos pacientes submetidos a tDCS possa em parte explicar a variação nas respostas terapêuticas. Nenhum estudo até o momento foi realizado visando avaliar o impacto da integridade do TCT nas respostas terapêuticas produzidas pela tDCS.

Dessa forma, o objetivo da presente pesquisa foi investigar se os efeitos promovidos pela tDCS sobre recuperação sensória motora do membro superior de pacientes pós AVE são dependentes da integridade funcional do TCT avaliada pela TMS.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o AVE como uma disfunção neurológica aguda causada por infarto ou sangramento em uma ou mais áreas do cérebro que persiste por mais de 24 horas (COUPLAND *et al.*, 2017). Em 2019, foi a segunda causa de morte e comprometimento motor no mundo. No Brasil acontecem 68.000 mortes por AVE, anualmente, sendo esta a principal causa de morte no país (DOS SANTOS *et al.*, 2022; OWOLABI *et al.*, 2021).

O Estudo Global de Cargas de Doenças de 2017 mostrou que o impacto financeiro na sociedade e nos serviços de saúde é enorme. Só na Europa, estima-se que os cuidados informais após AVE tenham totalizado 1,3 bilhões de euros, o custo dos serviços de saúde alcançou os 2,7 bilhões de euros e as perdas por falta de produtividade totalizaram 12 bilhões de euros. Nos Estados Unidos, foram registradas perdas de produtividade de US\$ 38,1 bilhões e custos de morte prematura de US\$ 30,4 bilhões. (LUENGO-FERNANDEZ *et al.*, 2020; GIROTRA *et al.*, 2020)

O mecanismo fisiopatológico do AVE varia de acordo com sua etiologia. Pode-se manifestar por obstrução (isquêmica) ou ruptura (hemorrágica) de um ou mais vasos sanguíneos, causando danos neuronais. A maioria dos casos (80 a 90%) são de AVE isquêmico e apenas 10 a 15% são em decorrência de uma hemorragia. (GREFKES *et al.*, 2014)

As sequelas apresentadas após o AVE podem ser de diferentes naturezas, como sensoriais motoras, perceptuais, cognitivas e de linguagem e a gravidade das sequelas dependem da extensão e local da lesão (LANGHORNE *et al.*, 2011; STINEAR *et al.*, 2020). A Figura 1 apresenta um esquema de funções que podem ser afetadas de acordo com o lobo cerebral afetado pelo AVE.

Especificamente em relação às sequelas motoras pode-se destacar o impacto na qualidade de vida do paciente devido à perda da capacidade funcional (HATEM *et al.*, 2016; LI 2017). A recuperação funcional destes pacientes podem ser mensuradas

por meio de testes e medidas nas primeiras semanas pós AVE (STINEAR et al., 2012). Diversos estudos já demonstraram que a presença de movimentos no membro superior parético está relacionado a melhor prognóstico de recuperação (SALVALAGGIO et al., 2023; CHIN et al., 2020).

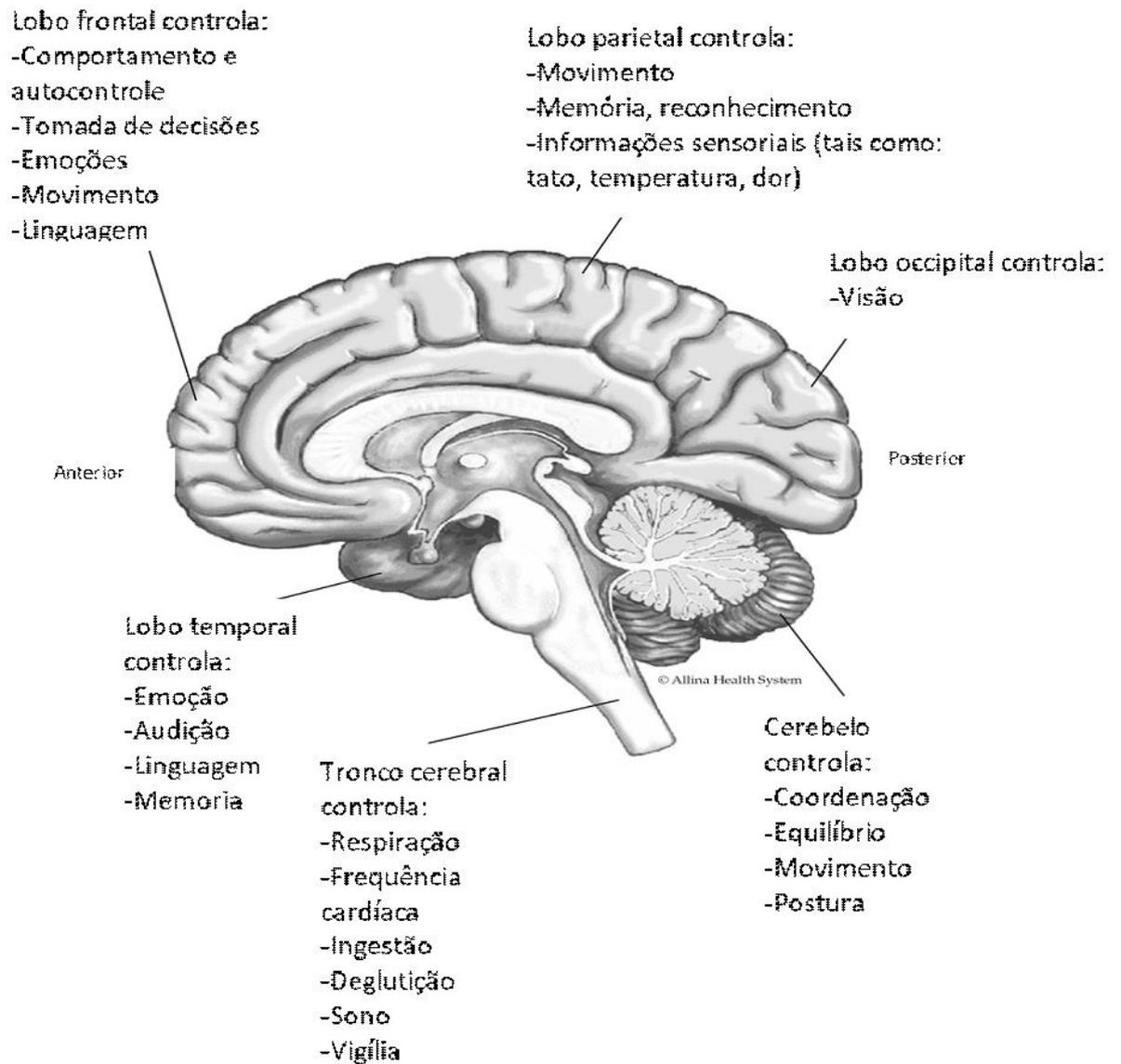


Figura 1. Esquema de funções de acordo com a área do cérebro.

Fonte: adaptado de (ALLINA HEALTH PATIENT EDUCATION, 2006)

Outro fator que está relacionado com a recuperação funcional é o tempo de lesão. Sabe-se que na fase aguda e subaguda, a maioria dos pacientes irão apresentar mecanismos de recuperação espontânea que se caracteriza pelo recrutamento de áreas cerebrais preservadas, contribuindo para restauração das funções (WILSON et al., 2018). Por outro lado, após esse período de recuperação espontânea, os ganhos

funcionais atingem uma estabilidade e estratégias de compensação/adaptação são predominantes. Dessa forma, as estratégias terapêuticas utilizadas nas fases do AVE devem considerar os diferentes mecanismos plásticos que podem ocorrer.

Adicionalmente, medidas neurofisiológicas que indicam integridade funcional do trato corticoespinal do hemisfério lesionado também são consideradas medidas de prognóstico (PAUL *et al.*, 2023). Lin *et al.* (2019) mencionam que a previsão da recuperação motora representa um desafio segundo o grau de lesão do trato corticoespinal. Os resultados motores estão intimamente ligados à integridade do TCS, espera-se que resultados motores desfavoráveis estejam relacionados a um comprometimento maior do TCS.

As medidas funcionais e estruturais da integridade do TCS podem se identificar de diferentes formas. A presença de potenciais evocados motores (PEM) na avaliação da integridade do trato tem sido relacionada como uma melhor capacidade preditiva para a recuperação motora. (DARWISH *et al.*, 2021)

Essa presença na avaliação de um paciente representa um resultado altamente específico (99%) com respeito à integridade do trato corticoespinal. Outro método de avaliação da integridade do TCS, pode ser gerado usando imagens de tensor de difusão refletindo a degeneração da substância branca, medindo a diminuição da anisotropia fracional distal à área do acidente vascular cerebral e quantificando o número de fibras íntegras do TCS. (LIM *et al.*, 2020)

3.1.1 Recuperação pós-AVE

A recuperação funcional pós AVE está focada principalmente na recuperação de movimentos para conseguir realizar atividades cotidianas. Levin *et al.* (2009) apontam que uma distinção de objetivos do tratamento deve ser feita em concordância com a severidade das sequelas. Em pacientes com comprometimento motor leve/moderado, o objetivo é recuperar a qualidade do movimento. Em contrapartida, para pacientes com comprometimento motor severo é necessário, por vezes, realizar um trabalho focado em estratégias de compensação com o objetivo de o paciente atingir algum nível de independência (LEVIN; KLEIM; WOLF, 2009).

As estratégias de recuperação se iniciam precocemente. Há um processo neuroplástico para reorganizar o cérebro estrutural e funcionalmente (NORMAN et al.2022 ; Santos Ferreira et al. 2019; KITAGO *et al.*, 2019). Estas mudanças plásticas se referem a capacidade do cérebro de alterar estrutura e função dos neurônios e redes neurais envolvidas na lesão pós AVE (Li 2017) e se expressa por meio de alterações no mapeamento cortical, recrutamento de áreas cerebrais distantes da lesão que podem estar envolvidas com a recuperação funcional do paciente (Simonetta-Moreau 2014).

Esse processo neuroplástico é complexo e é preciso compreender como ele ocorre no hemisfério lesionado (HL) e não lesionado (HNL). Estudos de imagem já demonstraram que há recrutamento de áreas do hemisfério não lesionado relacionado à recuperação motora, enquanto que a atividade do hemisfério lesionado é intrinsecamente relacionada a uma recuperação motora melhor. (LIU et al., 2022).

Tendo em vista a atividade do HL e HNL, estratégias de recuperação pós AVE podem ser direcionadas atuar diretamente, de forma inibitória e/ou excitatória, sobre os hemisférios e, assim, podem otimizar a recuperação funcional. Nesse contexto, pode-se citar o uso da neuromodulação por meio da tDCS (SIMONETTA-MOREAU 2014; HATEM *et al.* 2016; WOODS *et al.* 2016).

3.2 tDCS

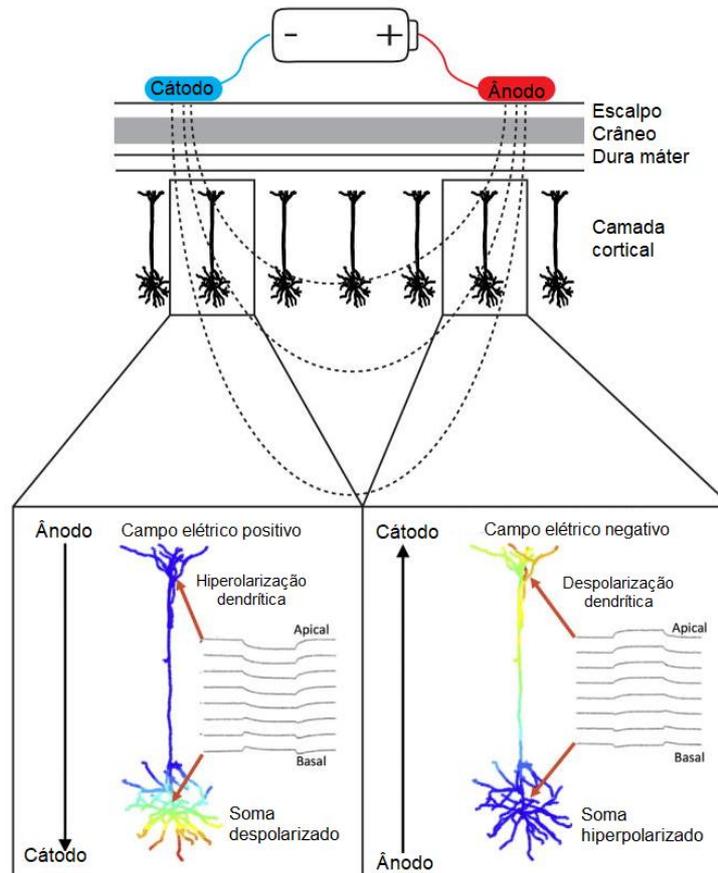
A aplicação de correntes elétricas para modificar a excitabilidade neural tem sido estudada há pelo menos 200 anos demonstrando que seu estímulo causa efeito sobre o cérebro no momento da aplicação e perdura até depois de ser aplicada. Um modo não invasivo de aplicar a corrente elétrica de baixa amplitude (1-2mA) através do escalpo intacto tem se destacado por produzir um efeito modulatório na atividade cerebral (PAULUS, PRIORI 2019). Tal técnica é denominada de tDCS. A aplicação de tDCS consiste na aplicação de uma correntes elétricas contínuas de baixa intensidade no crânio estimulado por meio de dois eletrodos não metálicos envoltos em esponjas embebidas em solução salina (NITSCHKE et al. 2008; NITSCHKE, PAULUS 2000).

Quanto aos parâmetros da estimulação, foi estabelecida uma relação do tamanho do efeito da estimulação com a duração da estimulação, intensidade da corrente e área cerebral do estímulo (NITSCHKE *et al.*, 2008). Os parâmetros mais

comumente usados que demonstraram efeitos sobre a atividade cerebral foram: eletrodos entre 25 e 35cm², intensidade de corrente de 1-2 mA e uma aplicação contínua de entre 20 e 30 minutos (KNOTKOVA *et al.*, 2019; BRUNONI *et al.*, 2021)

Os efeitos fisiológicos produzidos pela tDCS podem ser classificados como agudos, os que ocorrem durante a estimulação e os tardios, que perduram quando a estimulação termina. Os efeitos agudos consistem na modulação neural dos potenciais de membrana em repouso que alteram seu estado de excitabilidade, resultando em despolarização ou hiperpolarização (STAGG *et al.* 2018).

Os efeitos tardios (neuroplásticos), estudados principalmente no córtex motor, são dependentes da polaridade e resultam do fenômeno de potenciação de longa duração (LTP da sigla em inglês long term potentiation) ou depressão de longa duração (LTD do inglês long term depression). Sendo LTP produzida sob o eletrodo negativo (tDCS anódica) e LTD sob o eletrodo positivo (tDCS catódica) (STAGG *et al.* 2018). Por isso a polaridade na tDCS é importante já que dela dependerá o efeito na plasticidade a longo prazo a ser obtida. Quanto à polaridade da corrente, quando aplicada, a diferença de potencial de contato entre os eletrodos cria uma força que repele os íons carregados positivamente (K⁺, Na⁺, Ca⁺) do ânodo e são atraídos pelo eletrodo catódico, ocorrendo o oposto com os íons negativos (Cl⁻), onde estes são atraídos pelo ânodo e repelido pelo cátodo. Sendo assim, os efeitos excitatórios são provocados por o eletrodo anódico e tem um efeito inibitório pelo cátodo (REINHART *et al.*, 2017). Ver figura 2.



Adaptado de Reinhart (2017)

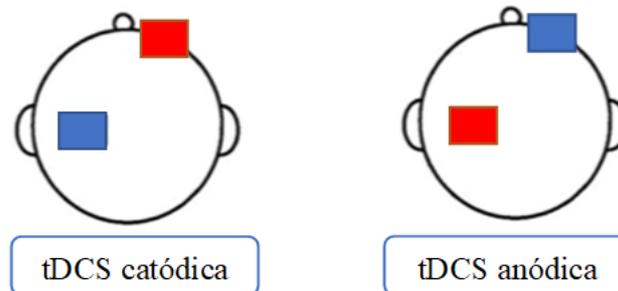
Figura 2. Esquema dos efeitos da estimulação elétrica sobre a excitabilidade neural segundo a polaridade da corrente.

3.2.1 tDCS em pacientes pós AVE

Sabe-se que após o AVE há uma deficiência motora contralateral a lesão decorrente de um desequilíbrio inter-hemisférico, que causa hiperexcitabilidade no hemisfério não lesionado, assim como hipoexcitabilidade no hemisfério lesionado. Assim, o uso terapêutico da tDCS em pacientes pós AVE tem sido direcionada para reequilibrar essa comunicação interhemisférica e por isso pode ser usado de três maneiras diferentes (CASULA *et al.*, 2021; MCCAMBRIDGE *et al.*, 2018).

Na tDCS catódica o cátodo é colocado sobre o hemisfério não lesionado para minimizar os efeitos inibitórios causados pelo hemisfério não lesionado sobre o lesionado. Na tDCS anódica, o eletrodo ânodo é posicionado sobre o hemisfério lesionado para criar um efeito excitatório neuronal e por último a estimulação

bihemisférica que consiste na aplicação simultânea nos dois hemisférios (lesionado e não lesionado) (ELSNER *et al.*, 2017; NOWAK *et al.*, 2009). Ver figura 3.



Fonte: Propria.

Figure 3. Modulação terapêutica da tDCS na excitabilidade cortical pós AVE considerando o hemisfério esquerdo como o lesionado.

- A. tDCS catódica: inibição de excitabilidade cortical no córtex motor primário do hemisfério não lesionado
- B. tDCS anódica: estimulação de excitabilidade cortical no córtex motor primário do hemisfério lesionado

Apesar da evidência científica positiva do uso da tDCS para recuperação sensória motora do membro superior de pacientes pós AVE (ELSNER *et al.*, 2017; VILLA-BERGES *et al.*, 2023; VAN HOORNWEDER *et al.* 2021), existe uma variabilidade de resposta entre os pacientes quando recebem o mesmo tratamento. (EVANS *et al.*, 2022; FUENTES CALDERÓN *et al.*, 2019).

Em sujeitos saudáveis já foi demonstrado que vários fatores podem influenciar na variabilidade de resposta à neuromodulação. Pode-se citar idade (MORRISON E BAXTER 2012; DUKART *et al.*, 2013); fatores genéticos (RIDDING E ZIEMANN 2010); nível basal de atividade sináptica, uso de fármacos, período do dia, nível de atenção, nível prévio de condicionamento físico, entre outros também podem influenciar na indução de plasticidade (MULLER-DAHLHAUS *et al.*, 2008; HINDER *et al.*, 2014; LÓPEZ-ALONSO *et al.*, 2015; HORDACRE *et al.*, 2017).

Em pessoas que sofreram AVE, além desses fatores, observa-se que tempo de lesão, local e extensão da lesão (LI 2017; SIMONETTA-MOREAU 2014) também estão relacionados com esta variabilidade. Além desses fatores, deve-se considerar também a atividade funcional por medidas eletrofisiológicas. Há uma relação entre a integridade do trato corticoespinal e função motora, principalmente nos 3 primeiros meses pós AVE (SWAYNE *et al.*, 2008; STINEAR *et al.* 2007; YOO *et al.* 2019).

Nesse sentido, a integridade funcional do trato corticoespinal parece ter uma papel fundamental na recuperação motora de pacientes pós AVE e estimulação magnética transcraniana é uma ferramenta capaz de contribuir para a investigação desta integridade.

3.3 TMS

A TMS foi ideada com base no princípio da indução eletromagnética do Michael Faraday em 1838, e se trata de um tipo de estimulação elétrica não invasiva do tecido neural onde se gera um campo magnético variável por meio da passagem de uma corrente elétrica alternada através de uma bobina colocada sobre a cabeça da pessoa que recebe o tratamento, e entra pelo crânio com uma mínima atenuação.

O campo magnético penetra o tecido cerebral de 1,5 a 2 cm abaixo do crânio o que induz uma corrente iônica focal secundária com capacidade de estimular as conexões das neuronais despolarizando os neurônios, gerando assim potenciais de ação. (KLOMJA *et al.*, 2015)

A introdução da estimulação cerebral como tratamento de transtornos psiquiátricos foi de grande impacto na metade do século XX. O equipamento biomédico da TMS entrou a promover alterações na excitabilidade cerebral através de indução eletromagnética apresentada por Anthony Barker em 1985. Barker e colaboradores fizeram um experimento produzindo movimentos involuntários estimulando o córtex motor em humanos por meio de estimulação não invasiva. (BARKER, FREESTON 2007)

A TMS tem dois principais tipos: a de pulso único (TMS-p) utilizada para fins de avaliação e diagnóstico; e a de pulso repetitivo (rTMS) utilizada para tratamento. A

TMS-p consiste na passagem de um pulso de corrente elétrica administrado pela bobina e repetido em intervalo de no mínimo 6 segundos. Assim, se geram correntes elétricas na corteza cerebral estimulada pela bobina, promovendo a estimulação direta ou indireta (trans-sináptica) do trato corticoespinal e das unidades motoras. (LEFAUCHEUR 2019)

Por meio de eletromiografia de superfície, se registra o potencial evocado motor (PEM) identificado pela resposta motora evidenciada pela ativação de fibras musculares correspondentes ao estimular o córtex motor contralateral com TMS-p. (NODA *et al.* 2021).

A intensidade do estímulo magnético e o grau de contração pré-estímulo definem a amplitude do PEM. A medida do PEM pode ser utilizada para revisar a integridade do trato corticoespinal, bem como avaliar o grau de excitabilidade deste trato e da medula. A área de representação cortical de um determinado músculo alvo é identificada pelo *hotspot*, e se localiza na área que provoca maior resposta motora (PEM). (LEFAUCHEUR 2019)

O limiar motor (LM) é outra medida capaz de mensurar a excitabilidade do trato corticoespinal por meio de TMS.p. Acredita-se que o LMR reflete a excitabilidade da membrana dos neurônios do trato corticoespinal e de interneurônios do córtex motor, bem como a excitabilidade dos neurônios motores espinhais, junções neuromusculares e músculo (YUASA *et al.*, 2022).

Esta medida é definida como a menor intensidade de saída do estimulador necessária para evocar um PEM de pelo menos 50 μ V de pico a pico, em pelo menos 50% das tentativas sucessivas, com o músculo alvo em repouso (CONFORTO *et al.*, 2003; KOBAYASHI E PASCUAL-LEONE 2003). O LMR encontra-se alterado em algumas desordens neurológicas como, por exemplo, aumentado no AVE, esclerose múltipla e no traumatismo crânio encefálico e reduzido na esclerose lateral amiotrófica (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003).

Devido às alterações fisiológicas entre os indivíduos, muitas vezes pode-se lançar mão de uma outra medida que é o limiar motor ativo (LMA). Esta medida consiste na menor intensidade de saída do estimulador (% capacidade máxima do estimulador magnético) capaz de evocar PEM com amplitude de pelo menos 200 μ V

de pico a pico realizando-se 10-20% da sua contração voluntária máxima (KUPPUSWAMY *et al.*, 2015).

4. HIPÓTESES

Quando comparado a pacientes pós-AVE crônico submetidos à estimulação fictícia:

- A recuperação sensório motora do membro superior de pacientes pós-AVE crônico é maior em pacientes com integridade funcional do trato corticoespinal submetidos a tDCS anódica sobre o hemisfério lesioando.
- O número de respondedores à tDCS anódica sobre o hemisfério lesionado é maior em pacientes com integridade funcional do trato corticoespinal.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Identificar se a integridade funcional do trato corticoespinal influencia o efeito induzido pela estimulação elétrica por corrente contínua na recuperação motora de pacientes pós acidente vascular encefálico.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Quando comparado a pacientes pós-AVE crônico submetidos à estimulação fictícia:

- Mostrar se o efeito induzido pela tDCS anódica sobre o hemisfério lesionado na recuperação sensório motora do membro superior dos pacientes é influenciado pela integridade funcional do trato corticoespinal.
- Quantificar o número de respondedores à tDCS em pacientes com e sem integridade funcional do trato corticoespinal.

6. MÉTODOS

6.1 DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma análise secundária de um ensaio clínico, randomizado, *sham* controlado e duplo cego. As coletas deste estudo foram realizadas no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Campus Recife – PE, no período de novembro de 2017 a janeiro de 2019.

6.2 ASPECTOS ÉTICOS

Para o ensaio clínico, os participantes foram informados dos objetivos e procedimentos do estudo, tanto como os riscos e benefícios da sua participação segundo a Declaração de Helsinki. O Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A) foi assinado pelos participantes antes de iniciar os procedimentos experimentais. Assim mesmo, foi aclarado que poderiam retirar-se do estudo sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CEP/CCS/UFPE – número de aprovação 446.016 (ANEXO I) e registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT03446378 – ANEXO II).

6.3 POPULAÇÃO/AMOSTRA

Os participantes do estudo foram pessoas com comprometimento motor em membro superior parético pós-AVE na fase crônica. A população foi recrutada da lista do laboratório, assim como ambulatórios de serviços de referência do estado, por meio de encaminhamento de outros centros e divulgação em mídia digital.

6.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão do estudo foram pessoas que sofreram AVE (isquêmico ou hemorrágico) de ambos sexos, maiores que 18 anos de idade, com no mínimo 6 meses pós ictus, com sequelas motoras em membro superior parético.

Foram excluídos pacientes que apresentavam contraindicação para aplicação das estimulações cerebrais não invasivas (NIKOLIN *et al.*, 2018) assim como pacientes com déficit cognitivo grave segundo o Mini Exame do Estado Mental (MEEM, pontuação ≤ 18 pontos) (SCHATZ 2018).

Os critérios de descontinuidade do estudo foram mais de duas faltas consecutivas e apresentação de instabilidade hemodinâmica durante o estudo.

6.5 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Para o ensaio clínico, os pacientes realizaram duas triagens, a primeira via telefone na qual os principais critérios de elegibilidade foram checados (tempo pós-AVE e presença de sequela no membro superior) e posteriormente uma triagem presencial para realização do MEEM e verificação do resto de critérios de elegibilidade.

Após serem incluídos no estudo, os pacientes realizaram uma avaliação da função motora (avaliação basal) e posteriormente foram submetidos a avaliação da integridade do TCT. Em seguida, os pacientes foram randomizados nos grupos:

- a. Grupo tDCS anódica: no qual os pacientes foram submetidos à aplicação de tDCS anódica no hemisfério lesionado;
- b. Grupo tDCS sham: no qual os pacientes foram submetidos à aplicação de tDCS fictícia (estimulação sham).

Em cada grupo, os pacientes foram submetidos a 10 sessões ao longo de duas semanas (segunda a sexta-feira) no qual realizavam a tDCS anódica e depois 45 minutos de fisioterapia neurofuncional.

6.6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.6.1 Randomização, sigilo de alocação e cegamento

Com o objetivo de preservar o sigilo de alocação, um pesquisador externo não envolvido no estudo, realizou a randomização dos pacientes nos grupos a partir de sequência numérica aleatória gerada pelo site www.randomization.com. Os resultados foram registrados em papel guardado em envelope lacrado e opaco para assim manter o mascaramento.

Durante as sessões terapêuticas, uma segunda pesquisadora não envolvida nos procedimentos experimentais ou avaliações do estudo realizou aplicação da tDCS. Dessa forma, nem as pesquisadoras responsáveis pela avaliação e nem o paciente conheciam a alocação dos grupos, sendo assim um estudo duplo cego.

6.6.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua

A tDCS foi aplicada através de eletrodos de borracha condutora de eletricidade por meio de um eletroestimulador (Neuroconn - Alemanha). Os eletrodos foram envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico com dimensão de 35cm².

Durante a sessão de tDCS, os parâmetros de estimulação usados foram: intensidade de 2 mA (10s de rampa de subida e 10s de rampa de descida) com uma duração de 20 minutos. Para a aplicação da tDCS anódica, o ânodo foi posicionado sobre o córtex motor primário do hemisfério lesionado, C3 ou C4 de acordo com o sistema internacional 10x20 e o cátodo sobre a região supraorbitária contralateral. Na estimulação sham, a mesma montagem foi utilizada e aplicada para que o voluntário percebesse como a estimulação ativa. As sessões de tDCS sham foram feitas baseadas nos mesmos procedimentos das sessões de tDCS anódica, no entanto, o aparelho de estimulação foi desligado 30 segundos após o início da estimulação. Ao final, os pacientes foram questionados sobre a presença de efeitos adversos por meio de um questionário estruturado (Brunoni *et al.*, 2011).

6.6.3 Fisioterapia neurofuncional

Os voluntários de ambos os grupos foram submetidos a 45 minutos de fisioterapia neurofuncional após o término da tDCS. A fisioterapia consistiu em

cinesioterapia para reabilitação do comprometimento sensório motor do membro superior, seguindo uma progressão com graus diferentes de dificuldade, baseado nos princípios da aprendizagem motora e da neuroplasticidade (KLEIM; JONES, 2008; VEERBEEK et al., 2014).

O fisioterapeuta responsável pelo tratamento, desenhou os objetivos baseado na principal área de melhora segundo o participante. Cada fisioterapeuta que conduz tratamento, foi capacitado para a realização dos exercícios de maneira padronizada em relação a intensidade manual. Para se evitar viés de condução, a fisioterapeuta neurofuncional não realizava a aplicação da tDCS.

6.6.4 Avaliação da integridade do trato corticoespinal

Para a avaliação da integridade do trato corticoespinal, os pacientes foram instruídos a sentar-se em uma cadeira em uma posição confortável. A estimulação magnética transcraniana de pulso único (TMS-p) foi aplicada usando uma bobina magnética de figura de oito (70 mm de diâmetro) conectada a um estimulador magnético MagStim 200 (MagStim Company, Dyfed, UK).

Eletrodos de eletromiografia com diâmetro de 10 mm foram posicionados no ventre do músculo primeiro músculo interósseo dorsal (PID). O eletrodo de referência foi colocado na articulação interfalângica do polegar. Os sinais foram amplificados e filtrados com uma constante de tempo de 80 ms e um filtro passa-baixas de 5,0 Hz, depois digitalizados a uma taxa analógico-digital de 20 kHz e posteriormente retransmitidos para um computador de laboratório usando o software Neuro-MEP-Micro (Neurosoft Company, Rússia).

A integridade funcional do TCT foi considerada presente se potenciais evocados motores (PEMs) maiores que 50 μ V induzidos pela TMS fossem observados. Em caso de ausência de PEM mesmo quando os pacientes foram submetidos à intensidade máxima do estimulador magnético (100%), estes foram categorizados com ausência de integridade funcional do TCT (PEM ausente).

6.6.5 Definição de respondedores e não-respondedores

A seção da membro superior da escala Fugl Meyer (EFM-MS) foi empregada a avaliar a recuperação motora dos participantes. A seção do membro superior consiste

no somatório das seções III e IV da escala (função motora e coordenação das extremidades superior parética). A função motora foi pontuada em uma escala ordinal de 0 a 2 aplicada para cada item, sendo 0 – incapacidade de realização da atividade, 1 – realização parcial da atividade e 2 – realização completa da atividade. A pontuação máxima para as seções III e IV é de 66 (MAKI et al., 2006). A escala foi aplicada antes e após as 10 sessões terapêuticas.

Baseado nos resultados da EFM-MS (escore pós-tratamento menos o escore pré-tratamento), os pacientes foram categorizados como respondedores e não-respondedores dependendo se a diferença mínima clinicamente importante (mCID, do inglês *minimal clinical important difference*) fosse obtida ($> 5,2$ pontos na EFM-MS; PAGE et al., 2012).

6.7 ANÁLISE DOS DADOS

Uma análise descritiva foi realizada para caracterizar a amostra. Para isso, foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) para as variáveis contínuas e medidas de frequência para as variáveis categóricas. Para verificar diferenças nas condições pré-tratamento, dependendo se as variáveis eram categóricas ou contínuas, foram empregados o teste do qui-quadrado ou Mann-Whitney. A distribuição normal dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação entre os grupos foi feita através do teste de Mann-Whitney. Para comparar a percentagem do número de pacientes respondedores e não-respondedores entre os grupos, o teste Qui-quadrado foi utilizado. A significância estatística foi considerada para um valor de $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas com SPSS (versão 20.0).

7. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados e discutidos em formato de artigo científico original intitulado ***Transcranial direct current stimulation-induced meaningful changes in upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract*** submetido à revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Qualis A2; 80% Scopus Percentil) (Apêndice B).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo levantou a hipótese de que a preservação do trato corticoespinal em pacientes após AVE contribui para a recuperação motora no membro superior parético do paciente tratado com tDCS. Com base nos resultados obtidos, é possível sugerir que pacientes que possuem o trato funcional pela presença de PEM induzidos pela TMS após o AVE têm mais chances de responder a tDCS anódica aplicada no hemisfério lesionado. Assim, sugere-se que esses achados apoiam a literatura de variabilidade de resposta do tratamento com tDCS anódica, uma vez que tendo um fator que predispõe o bom ou mau prognóstico de recuperação, é possível identificar os elementos que representam um maior uso do tratamento.

Em conclusão, o presente estudo apresenta uma nova abordagem que considera a integridade funcional do TCT como um biomarcador importante para prever a resposta para terapia tDCS e que poderá, no futuro, ser inserido na prática clínica para guiar na seleção de pacientes elegíveis para o tratamento com neuromodulação não invasiva. Mais estudos são necessários para verificar se a inclusão da TMS na rotina de triagem para seleção de candidatos submetidos à tDCS poderá reduzir a variabilidade dos efeitos induzidos na recuperação do membro superior parético.

REFERÊNCIAS

- ALAWIEH, A.; ZHAO, J.; FENG, W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. **brain research**, v. 340, p. 94–101, 2018.
- 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**, v. 2019, p. 1372138, 2019.
- BARKER, A.; FREESTON, I. Transcranial magnetic stimulation. **Scholarpedia journal**, v. 2, n. 10, p. 2936, 2007.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American heart association. *Circulation*, v. 135, n. 10, p. e146–e603, 2017.
- BOHANNON, R. W.; SMITH, M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. **Physical therapy**, v. 67, n. 2, p. 206–207, 1987.
- BORNHEIM, S. et al. Evaluating the effects of tDCS in stroke patients using functional outcomes: a systematic review. **Disability and rehabilitation**, v. 44, n. 1, p. 13–23, 2022.
- BRUNONI, A. R.; NITSCHKE, M. A.; LOO, C. K. (EDS.). Transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders: Clinical principles and management. Cham: **Springer International Publishing**, 2021.
- CASULA, E. P. et al. Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. **Human brain mapping**, v. 42, n. 5, p. 1343–1358, 2021.
- CHIN, L. F.; HAYWARD, K. S.; BRAUER, S. Upper limb use differs among people with varied upper limb impairment levels early post-stroke: a single-site, cross-sectional, observational study. **Topics in stroke rehabilitation**, v. 27, n. 3, p. 224–235, 2020.
- CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 146–152, 2003.
- COUPLAND, A. P. et al. The definition of stroke. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 110, n. 1, p. 9–12, 2017.
- DARWISH HS; ELSHAFFEY R, KAMEL H. Prediction of Motor Recovery after Stroke by Assessment of Corticospinal Tract Wallerian Degeneration Using Diffusion Tensor Imaging. **Indian J Radiol Imaging** 1, 131-137, 2021.

- DOS SANTOS, E. et al. Incidence, lethality, and post-stroke functional status in different Brazilian macro-regions: The SAMBA study (analysis of stroke in multiple Brazilian areas). **Frontiers in neurology**, v. 13, p. 966785, 2022.
- DUKART, J. et al. Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. **NeuroImage. Clinical**, v. 3, p. 84–94, 2013.
- ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 14, n. 1, 2017.
- EVANS, C. et al. Inter-individual variability in current direction for common tDCS montages. **NeuroImage**, v. 260, n. 119501, p. 119501, 2022.
- FUENTES CALDERÓN, M. A. et al. Analysis of the factors related to the effectiveness of transcranial current stimulation in upper limb motor function recovery after stroke: A systematic review. **Journal of medical systems**, v. 43, n. 3, p. 69, 2019.
- GARRIDO M, M. et al. Early transcranial direct current stimulation with modified constraint-induced movement therapy for motor and functional upper limb recovery in hospitalized patients with stroke: A randomized, multicentre, double-blind, clinical trial. **Brain stimulation**, v. 16, n. 1, p. 40–47, 2023.
- GIROTRA, T. et al. A contemporary and comprehensive analysis of the costs of stroke in the United States. **Journal of the neurological sciences**, v. 410, n. 116643, p. 116643, 2020.
- GREFKES, C.; WARD, N. S. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional?: How much and how functional? **The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 56–70, 2014.
- 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**, v. 10, p. 442, 2016.
- HINDER, M. R. et al. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. **Brain stimulation**, v. 7, n. 3, p. 365–371, 2014.
- HORDACRE, B. et al. Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study. **Brain stimulation**, v. 10, n. 3, p. 588–595, 2017.
- KALAMBOGIAS, J.; YOSHIDA, Y. Converging integration between ascending proprioceptive inputs and the corticospinal tract motor circuit underlying skilled movement control. **Current opinion in physiology**, v. 19, p. 187–193, 2021.

- 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**, v. 87, n. 4, p. 345–355, 2016.
- 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**, v. 51, n. 1, p. S225-39, 2008.
- KLOMJAI, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLÉE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 58, n. 4, p. 208–213, 2015.
- KNOTKOVA, H. et al. (EDS.). Practical guide to transcranial direct current stimulation: Principles, procedures and applications. Cham: **Springer International Publishing**, 2019.
- KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet neurology**, v. 2, n. 3, p. 145–156, 2003.
- 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**, v. 45, n. 3, p. 190–202, 2015.
- KUPPUSWAMY, A. et al. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? **Brain: a journal of neurology**, v. 138, n. Pt 1, p. 136–148, 2015.
- LANGHORNE, P.; BERNHARDT, J.; KWAKKEL, G. Stroke rehabilitation. **Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1693–1702, 2011.
- LEFAUCHEUR, J.-P. Transcranial magnetic stimulation. **Handbook of clinical neurology**, v. 160, p. 559–580, 2019.
- LI, S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 3 abr. 2017.
- LIU, Y. et al. Motor unit distribution and recruitment in spastic and non-spastic bilateral biceps brachii muscles of chronic stroke survivors. **Journal of neural engineering**, v. 19, n. 4, p. 046047, 2022.
- LIU, Z.; XIN, H.; CHOPP, M. Axonal remodeling of the corticospinal tract during neurological recovery after stroke. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 5, p. 939, 2021.

- LÓPEZ-ALONSO, V. et al. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 12, p. 2342–2347, 2015.
- LUENGO-FERNANDEZ, R. et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. **European stroke journal**, v. 5, n. 1, p. 17–25, 2020.
- MAKI, T. et al. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 10, n. 2, p. 177–183, 2006.
- 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**, v. 129, n. 1, p. 42–50, 2017.
- MCKAY, W. B. et al. Neurophysiological examination of the corticospinal system and voluntary motor control in motor-incomplete human spinal cord injury. **Experimental brain research**, v. 163, n. 3, p. 379–387, 2005.
- MENG, J. et al. Transcranial direct current stimulation with virtual reality versus virtual reality alone for upper extremity rehabilitation in stroke: A meta-analysis. **Heliyon**, v. 9, n. 1, p. e12695, 2023.
- MORRISON, J. H.; BAXTER, M. G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 240–250, 2012.
- MÜLLER-DAHLHAUS, J. F. M. et al. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. **Experimental brain research**, v. 187, n. 3, p. 467–475, 2008.
- NIKOLIN, S. et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. **Brain stimulation**, v. 11, n. 2, p. 278–288, 2018.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The journal of physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, 2000.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.
- NODA, Y. et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation-evoked potential amplitudes and latencies in the motor and dorsolateral prefrontal cortex among young, older healthy participants, and schizophrenia patients. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 1, p. 54, 2021.

- NORMAN, S. L.; WOLPAW, J. R.; REINKENSMEYER, D. J. Targeting neuroplasticity to improve motor recovery after stroke. 2020. Disponível em: <<http://biorxiv.org/content/early/2020/09/09/2020.09.09.284620.abstract>>.
- NOWAK, D. A. et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 23, n. 7, p. 641–656, 2009.
- OKAMOTO, Y. et al. Relationship between motor function, DTI, and neurophysiological parameters in patients with stroke in the recovery rehabilitation unit. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association**, v. 30, n. 8, p. 105889, 2021.
- ORRÙ, G. et al. Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review. **Reviews in the neurosciences**, v. 31, n. 2, p. 201–218, 2020.
- OWOLABI, M. O. et al. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization-World Health Organization surveys. **International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society**, v. 16, n. 8, p. 889–901, 2021.
- 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**, v. 92, n. 6, p. 791–798, 2012.
- PAUL, T. et al. The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke. **Brain communications**, v. 5, n. 1, p. fcac301, 2023.
- PAULUS, W.; PRIORI, A. Current methods and approaches of noninvasive direct current–based neuromodulation techniques. Em: Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation. Cham: **Springer International Publishing**, 2019. p. 115–131.
- RAMOS-LIMA, M. J. M. et al. Quality of life after stroke: impact of clinical and sociodemographic factors. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 73, n. e418, p. e418, 2018.
- REINHART, R. M. G. et al. Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. **Attention, perception & psychophysics**, v. 79, n. 1, p. 3–23, 2017.
- RIDDING, M. C.; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects: Induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation. **The journal of physiology**, v. 588, n. Pt 13, p. 2291–2304, 2010.
- RUNGSEETHANAKUL, S. et al. Task oriented training activities post stroke will produce measurable alterations in brain plasticity concurrent with skill improvement. **Topics in stroke rehabilitation**, v. 29, n. 4, p. 241–254, 2022.

- RUSSO, C. et al. Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke: Safety review. **Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society**, v. 20, n. 3, p. 215–222, 2017.
- SALVALAGGIO, S. et al. Clinical predictors for upper limb recovery after stroke rehabilitation: **Retrospective cohort study**. **Healthcare** (Basel, Switzerland), v. 11, n. 3, p. 335, 2023.
- SANTOS FERREIRA, I. et al. Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 90, 2019.
- SARAMAGO, J. **A Jangada de Pedra**. Portugal: Caminho, 1986.
- SCHATZ, P. Mini-Mental State Exam. Em: Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Cham: **Springer International Publishing**, 2018. p. 2226–2228.
- SIMONETTA-MOREAU, M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 57, n. 8, p. 530–542, 2014.
- STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of transcranial direct current stimulation. **The journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. 144–152, 2018.
- STINEAR, C. M. et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. **Brain: a journal of neurology**, v. 135, n. Pt 8, p. 2527–2535, 2012.
- STINEAR, C. M. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. **Brain: a journal of neurology**, v. 130, n. Pt 1, p. 170–180, 2007.
- STINEAR, C. M. et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation. **Lancet neurology**, v. 19, n. 4, p. 348–360, 2020.
- SWAYNE, O. B. C. et al. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. **Cerebral cortex** (New York, N.Y.: 1991), v. 18, n. 8, p. 1909–1922, 2008.
- 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: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 8, p. 1897–1918, 2021.
- VEERBEEK, J. M. et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 2, p. e87987, 2014.

- VILLA-BERGES, E. et al. Motor imagery and mental practice in the subacute and chronic phases in upper limb rehabilitation after stroke: A systematic review. **Occupational therapy international**, v. 2023, p. 3752889, 2023.
- WANG, H.; SUN, L.; JIA, J. The plasticity of resting-state brain networks associated with motor imagery training in chronic stroke patients. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 61, p. e20, 2018.
- WILSON, R.; RAGHAVAN, P. Stroke Rehabilitation. [s.l.] **Elsevier Health Sciences**, 2018.
- WOODS, A. J. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, 2016.
- YOO, Y. J. et al. Corticospinal tract integrity and long-term hand function prognosis in patients with stroke. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 374, 2019.
- YUASA, A. et al. Systematic determination of muscle groups and optimal stimulation intensity for simultaneous TMS mapping of multiple muscles in the upper limb. **Physiological reports**, v. 10, n. 23, p. e15527, 2022.

APÊNDICE A -TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para maiores de 18 anos)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa “**Efeitos comportamentais e neurofisiológicos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e 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: Adriana Baltar do Rêgo Maciel – doutoranda do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento (contato: 81-9129.6401), Déborah Marques de Oliveira – doutoranda 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 avaliar se a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) e a Estimulação Transcraniana por corrente contínua (ETCC) podem aumentar os efeitos da fisioterapia motora sobre a reabilitação funcional de pacientes após acidente vascular encefálico (AVE).

Justificativa do trabalho: Há necessidade de se determinar a melhor combinação entre as técnicas de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e de Estimulação Transcraniana por corrente contínua com a fisioterapia motora para otimização da reabilitação funcional de pacientes com sequelas de acidente vascular encefálico (AVE).

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) **ETCC anódica + Fisioterapia Motora;** (ii) **ETCC catódica + Fisioterapia Motora;** (iii) **ETCC bihemisférica + Fisioterapia Motora;** (iv) **ETCC fictícia + Fisioterapia Motora;** (v) **EMT-r baixa frequência + Fisioterapia Motora;** (vi) **EMT-r alta frequência + Fisioterapia Motora;** (vii) **EMT-r fictícia + Fisioterapia Motora;** (viii) 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 as técnicas são consideradas seguras 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 leve dor de cabeça, 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 AVE. 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 AVE.

Relevância da pesquisa: A relevância da pesquisa está no fato de que fornecerá dados das técnicas utilizadas como forma de estabelecer a melhor estratégia para potencializar os efeitos da fisioterapia na fase inicial pós AVE. 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 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 comportamentais e neurofisiológicos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e da Estimulação Transcraniana por corrente contínua na reabilitação de paciente pós-acidente vascular encefálico”** 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 B - ESTUDO 1

Title: Transcranial direct current stimulation-induced meaningful changes in upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract

Authors: Maria Paz Sanchez¹, Adriana Baltar¹, Marina Berenguer-Rocha¹, Kátia Monte-Silva¹

Affiliations:

¹ Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Corresponding author: Kátia Monte-Silva; Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Avenida Professor Moraes Rego s/n, CEP: 50.670-900, Recife, Pernambuco, Brazil. Phone number: +55 81 2126-7579; e-mail: monte.silva@ufpe.br

Declaration of interest statement

The authors report no conflicts of interest

Funding

No funding

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is proposed as an effective treatment for upper limb motor recovery after stroke. However, the large variability of therapeutic response to tDCS limits its implementation as standard patient care. Neurophysiological biomarkers with prognostic values for tDCS response on motor recovery after stroke have rarely been studied. **Objective:** This study aimed to investigate whether tDCS-induced effect on upper limb motor recovery after chronic stroke depends on the functional integrity of corticospinal tract (CST). **Methods:** this is a secondary analysis from a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial performed with 37 stroke patients. Patients received anodal tDCS application on the motor cortex of the lesioned hemisphere (tDCS group) or 30-second tDCS application (sham group) associated with physical therapy for 10 sessions (5 sessions a week). The functional integrity of CST was assessed by presence of motor evoked potential (MEP) induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). The Fugl Meyer Assessment upper extremity section (UE-FM) was employed to identify the tDCS treatment responders and non-responders (> 5.2 points) for each group. **Results:** Results showed patients who received anodal stimulation and had MEP present, exhibited the best improvements on motor function after treatment and had a higher percentage of responders compared to patients receiving sham stimulation. **Conclusion:** tDCS-induced effect on upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract. These findings may help to guide clinical decision according to the profile of each patient.

Keywords: transcranial direct current stimulation; stroke; upper extremity; corticospinal tract.

INTRODUCTION

Transcranial direct current stimulation (*tDCS*) has proven to be a promising treatment to potentialize motor recovery in stroke patients (Hordacre et al. 2021). In recent years, the number of studies involving tDCS in the context of rehabilitation have increased and positive results have shown it as a useful tool for the upper limb treatment in stroke patients (Bai et al. 2019; Cha and Hwang 2022; Tedla et al. 2023).

Despite its benefits, the individual variability of the tDCS-induced effects, i.e., inconsistent responses across stroke patients to the application of an identical tDCS protocol, limits its implementation as a treatment for upper limb dysfunction after stroke (Hordacre et al. 2021; Evans et al. 2022; Alawieh et al. 2018). Understanding the individual characteristics for predicting good responses to tDCS therapy should be considered a crucial component for management of patient's expectations and goals and to achieve satisfaction.

The integrity of the corticospinal tract (CST) has some predictive value for upper limb recovery after stroke (Paul et al. 2023; Swayne et al. 2008). Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an excellent tool for assessing the functional integrity of CST (Swayne et al. 2008; Stinear et al. 2007; Yoo et al. 2019). Some evidence pointed out that the presence of motor evoked potential (MEPs) induced by TMS in the paretic limb predicts upper limb motor recovery after chronic stroke (Stinear et al. 2014; Pizzi et al. 2009). Indeed, the degree of CST's damage is linked closely with upper limb motor function recovery (Jang et al. 2013; Lindenberg et al. 2012). To the best of our knowledge, there are currently no clinical trials investigating whether the tDCS-induced therapeutic effect on upper limb motor recovery after chronic stroke depends on the

functional integrity of CST. This could be a useful first step towards using TMS measures for predicting the tDCS treatment response in stroke patients.

METHODS

Study design and sample

The current study is a secondary analysis of data from a double-blind randomized controlled trial (RCT) (NCT03446378). The RCT was approved by the local Research Ethics Committee. All participants signed informed consent, after having been informed about the objectives and procedures of the study which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Patients with upper limb sensorimotor impairment due to ischemic or hemorrhagic chronic stroke (≥ 6 months after onset) were included. The exclusion criteria were as follows: (i) cognitive impairment according to the Mini-mental State Examination (≤ 18 points (Schatz 2018); (ii) any contraindications for tDCS, according safety guidelines (Nikolin et al. 2018; Russo et al. 2017).

Randomization and Interventions

Randomization was performed by an external researcher who was not involved in any of the research processes through the website www.randomization.com. This was stored on paper and kept in an opaque sealed envelope to keep the allocation concealment. The outcome evaluators and patients were blinded to tDCS protocol (double-blinded study).

The patients were randomly divided into two groups: anodal tDCS or sham tDCS. For anodal and sham tDCS, the anode electrode was placed over the lesioned motor cortex (C3 or C4 according to the 10/20 reference system) and cathodal was

placed over the contralateral supraorbital area. The stimulation was provided by low amplitude direct current (2mA) via saline-soaked surface scalp electrodes (5x7cm) during 20 minutes, except for the sham condition which the duration was 30 seconds. The treatment protocol consisted of 10 sessions of tDCS combined with 45 min of conventional physiotherapy for two consecutive weeks (5 days a week). Immediately after ending each stimulation session, tDCS adverse effects questionnaire was applied (Brunoni et al., 2011).

Functional integrity of the CST

TMS was used to evaluate the functional integrity of the CST. Single pulse TMS was delivered using a MagStim 200 stimulator (Neurosoft Ltd., Russia; peak magnetic field=2.2 tesla)), via a figure-of-eight coil, over the motor cortex of the lesioned hemisphere (C3 or C4 according to the 10/20 reference system). The electromyographic (EMG) electrodes with diameter of 10 mm were placed on the belly of the first dorsal interosseous muscle (PID) of the paretic hand. The reference electrode was positioned at the interphalangeal joint of the paretic thumb. The signals were amplified and filtered with a time constant of 80 ms and a low-pass filter of 5.0 Hz, then digitized at an analogue-to-digital rate of 20 kHz and further relayed into a laboratory computer using the Neuro-MEP-Micro software (Neurosoft Company, Russia). Before intervention sessions, the presence of TMS-induced motor-evoked potentials (MEPs) were observed. If no response higher than 50 μ V could not be elicited at rest using maximal stimulator output (100%), the patients were categorized with MEP absent.

Definition of Treatment Success

The upper extremity section of the Fugl-Meyer scale (UE-FM; Maki et al. 2006) was used to determine treatment success, and data were collected before and after the 10 treatment sessions. Changes in the UE-FM scores were categorized as responders or non-responders depending on whether the minimal clinical important difference (mCID) was achieved (5,2 points in the UE-FM score; Page *et al.*, 2012).

Statistical analysis

Descriptive statistics was used to present clinical and biological characteristics. Data was checked for normal distribution(i.e., Shapiro-Wilk test $p\text{-value} > 0.05$ and by visual inspection of quantile-quantile plot).

Descriptive analyses were performed to present the demographic and clinical characteristics of the 2 groups. Data are reported as mean and standard deviation (quantitative variables) or frequencies and percentages (categorical variables). In order to verify any difference in the conditions before treatment, depending on whether the variables were categorical or continuous, Chi-square test or Mann Whitney were employed. Data normality was verified by the Shapiro-Wilk test.

Intergroup analysis of UE-FM was performed by *Mann-Whitney* test. The Chi-square test was used to compare differences between the groups for the proportion of responders and non-responders. Statistical significance refers to a two tailed P-value ≤ 0.05 . Analyses were carried out with SPSS (version 20.0).

RESULTS

Thirty-seven post-stroke patients participated in the study as presented in the flow diagram (**Figure 1**). No significant differences at baseline were found between the

patients of anodal and sham groups for the clinical and demographic characteristics (**Table 1**). No severe adverse effects during tDCS were reported by the patients.

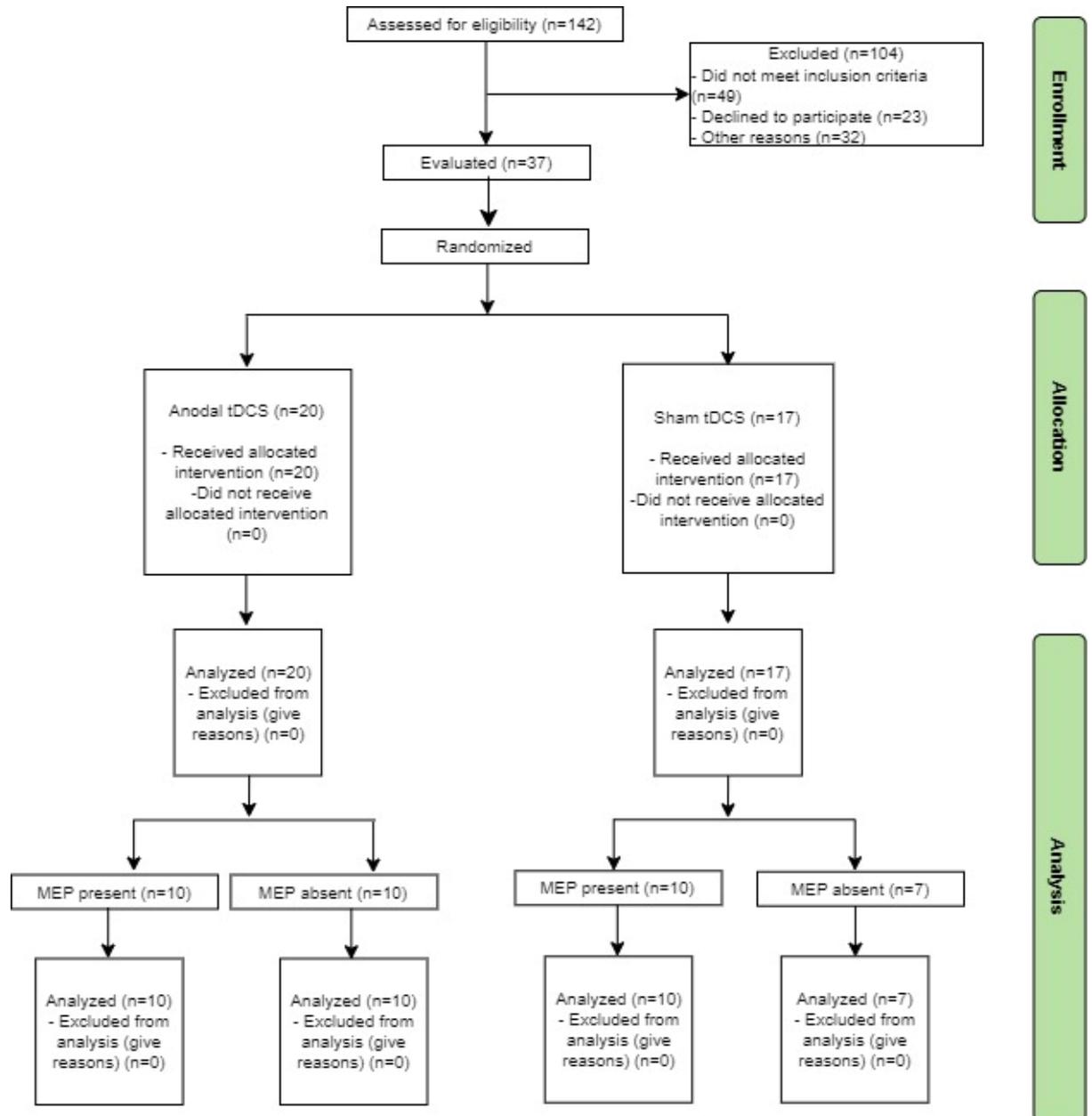


Figure 4. Study flow diagram

	Anodal tDCS (n=20)	Sham (n=17)	p Value
Gender - Men, n (%)	12 (60%)	6 (35%)	0.157 ¹
Age - Years (Mean (±SD))	58.2±8.7	56.8±10.2	0.937 ²
Time since stroke - months (Mean±SD)	40.25±36.29	51.8±38.10	0.479 ²
Dominance - Right handed, n (%)	19 (95%)	17 (100%)	1 ¹
Brain lesion side - Ips, n (%)	8(40%)	7 (75%)	0.581 ¹
UE-FM (Mean±SD)	24.7±15.5	27.5±18.3	0.729 ²
MEP present n (%)	10(50%)	7 (41.17%)	0.419 ¹

¹Chi Square test; ²Mann Whitney test. UE-FM: Upper extremity Fugl Meyer, ips: ipsilateral lesion

Table 1. Sample characterization

Figure 2 shows the results for changes in UE-FM after treatment. In the analysis considering all patients, with MEP present and absent (**Figure 2.A**), there is not statistical difference (Mann-Whitney=0.189, $p=0.198$) between anodal tDCS (mean±EP: 7.25 ± 1.21) and sham group (4.88 ± 1.03). The percentages of patients who achieved the mCID were also not different between groups (55% of responders for anodal tDCS group and 41% for sham group; Chi-square test; $p=0.306$). However, when only patients with MEP present of the anodal tDCS group were analyzed (**Figure 2.B**), the results showed significant differences for changes in UE-FM between groups (Mann-Whitney=2.167, $p=0.031$) and for percentages of responders (Chi-square test; $p=0.042$).

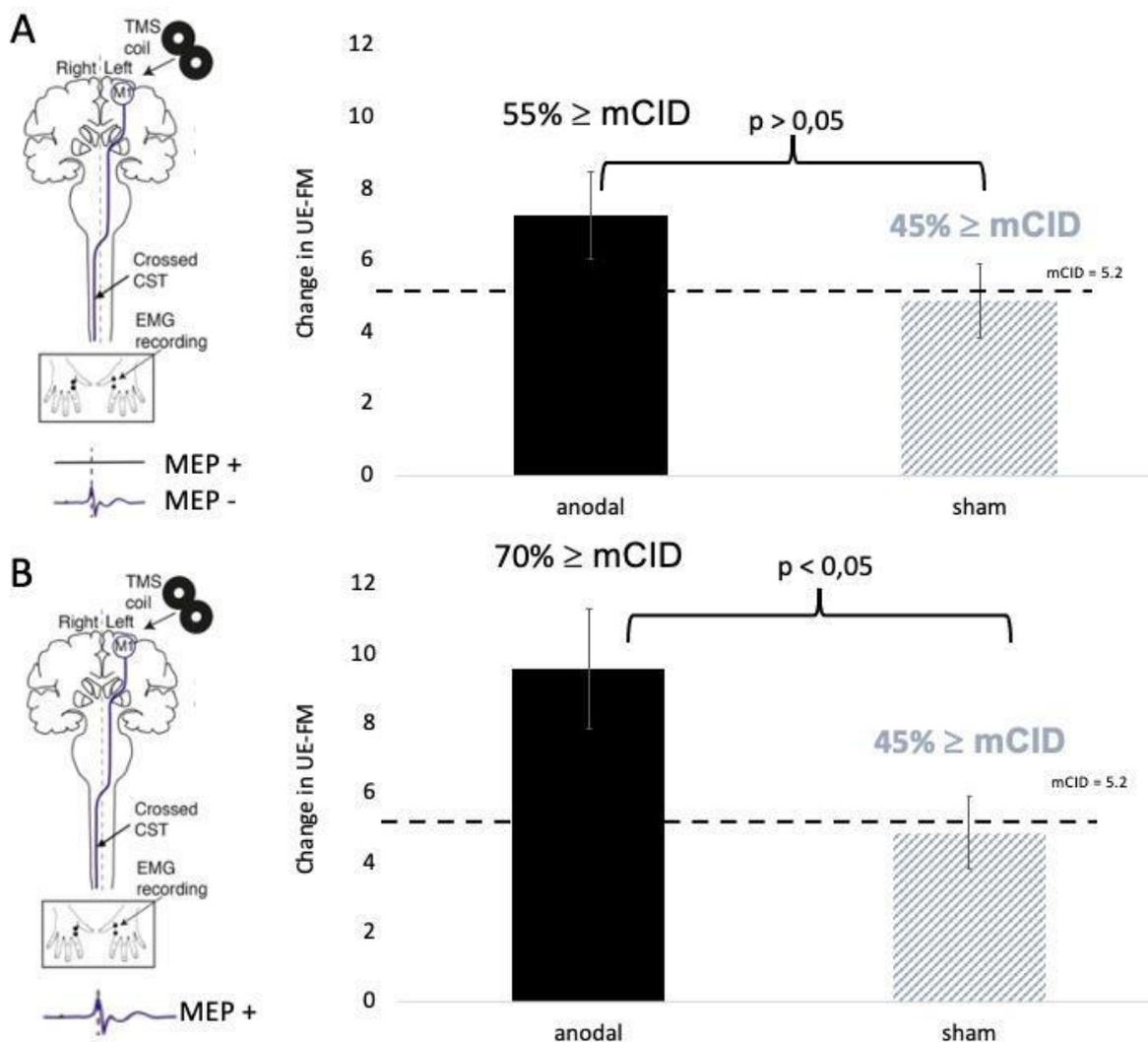


Figure 5. Representation of results for changes in upper-extremity Fugl Meyer (UE-FM) after 10 sessions of anodal or sham tDCS application associated with physiotherapy, considering all patients, with motor evoked potential (MEP) present (MEP +) and absent (MEP -) (Fig 2.A) or only patients with MEP + (Fig 2.B).

The black and gray diagonal line bars represent changes in UE-FM for anodal tDCS and sham groups, respectively. The percentage indicates responders in each group, i.e. patients who achieved the minimal clinical important difference (mCID) for changes in the UE-FM ($>5,2$ points). P value denotes statistical significance between anodal tDCS and sham groups.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first randomized clinical trial investigating whether the tDCS-induced therapeutic effect on upper limb motor recovery after chronic stroke

depends on the functional integrity of CST. Overall, no significant differences were found between anodal and sham tDCS groups considering all patients, with MEP present and absent. However, our results showed more consistent benefits may be achieved with stroke patients who had MEP present. Indeed, patients who received anodal stimulation and had MEP present had greater gains of motor function after tDCS treatment. Furthermore, the group with these patients had a higher percentage of responders compared to the group of patients receiving sham stimulation. Thereby, our results support the idea that the integrity functional of CST relying on a singular mechanism of tDCS-induced recovery and its damage may limit the success of non-invasive brain stimulation responses.

Previous studies have pointed out the CTS integrity plays a crucial role on motor recovery and its degree of damage is linked closely with motor function recovery (Stinear et al., 2014). In a review, Plow and Machado (2014) presents the variance in distribution of functioning corticospinal pathways among the studies as the theoretical reason for success of invasive stimulation diminishes almost linearly from phase I to III trials. They showed that 83% of stimulated group in phase I had integrity of CTS, so they noted greatest success (10-point gain in UE-FM). However, the proportion of success in the trials diminishes linearly with the reduction of percentage of individuals with functioning corticospinal pathways. Indeed, the UE-FM gains reduced to 5.5- and 4.3-point of UE-FM when the proportion of CTS integrity diminished in 42% and 15.3% among the trials, respectively (Plow and Machado, 2013). Similar to our findings, higher gains were observed when the effect of cortical stimulation was examined in the group of patients with CTS functional integrity alone (Nouri and Cramer, 2011).

One of possible reasons for the differential therapeutic success of tDCS between patients with and without functional integrity of CTS is that individuals with

less damage in the CST had significantly more likely to have preserved motor system physiology. The preserved motor system physiology after stroke is significantly associated with subcortical lesion and normal gray matter volume in regions including primary motor and sensory cortex, areas usually targeted by non-invasive brain stimulation (Nouri and Cramer, 2011). A previous study pointed out that patients with MEP present, as compared to patients without MEP, exhibited increased gray matter volumes in brain areas that included ipsilesional (Nouri and Cramer, 2011). The activation of these preserved areas in the affected hemisphere by the tDCS could via undamaged descending motor tracts may help in the recovery of motor function of the paretic limb.

In conclusion, our results suggest a novel approach that considers a patient's baseline functional integrity of CST to guide the selection of patients for tDCS therapy. More specifically, TMS-induced MEP on the lesioned hemisphere seems to have higher positive predictive value for tDCS therapeutic responses on upper limb recovery after chronic stroke. Understanding the individual characteristics for predicting good responses to tDCS therapy should be considered a crucial component for management of patient's expectations and goals and to achieve satisfaction.

REFERENCES

- Alawieh, Ali, Jing Zhao, and Wuwei Feng. 2018. "Factors Affecting Post-Stroke Motor Recovery: Implications on Neurotherapy after Brain Injury." *Behavioural Brain Research* 340 (March): 94–101.
- Bai, Xi, Zhiwei Guo, Lin He, Long Ren, Morgan A. McClure, and Qiwen Mu. 2019. "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*. <https://doi.org/10.1155/2019/1372138>.
- Bohannon, Richard W., and Melissa B. Smith. 1987. "Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity." *Physical Therapy*. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
- Cha, Tae-Hyun, and Ho-Sung Hwang. 2022. "Rehabilitation Interventions Combined with Noninvasive Brain Stimulation on Upper Limb Motor Function in Stroke Patients." *Brain Sciences* 12 (8). <https://doi.org/10.3390/brainsci12080994>.
- Elsner, Bernhard, Gert Kwakkel, Joachim Kugler, and Jan Mehrholz. 2017. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Improving Capacity in Activities and Arm Function after Stroke: A Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials." *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 14 (1): 95.
- Evans, Carys, Catharina Zich, Jenny S. A. Lee, Nick Ward, and Sven Bestmann. 2022. "Inter-Individual Variability in Current Direction for Common tDCS Montages." *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119501>.
- Hordacre, Brenton, Alana B. McCambridge, Michael C. Ridding, and Lynley V. Bradnam. 2021. "Can Transcranial Direct Current Stimulation Enhance Poststroke Motor Recovery? Development of a Theoretical Patient-Tailored Model." *Neurology* 97 (4): 170–80.
- Jang, Sung Ho, ChulHoon Chang, Jun Lee, Chung Sun Kim, JeongPyoSeo, and

Sang Seok Yeo. 2013. "Functional Role of the Corticoreticular Pathway in Chronic Stroke Patients." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 44 (4): 1099–1104.

Lindenberg, Robert, Lin L. Zhu, Theodor Rüber, and Gottfried Schlaug. 2012. "Predicting Functional Motor Potential in Chronic Stroke Patients Using Diffusion Tensor Imaging." *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.21266>.

Maki, T., Emab Quagliato, E. W. A. Cacho, L. P. S. Paz, N. H. Nascimento, Mmea Inoue, and M. A. Viana. 2006. "Estudo de Confiabilidade Da Aplicação Da Escala de Fugl-Meyer No Brasil." *Revista Brasileira de Fisioterapia*. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552006000200007>.

Nikolin, Stevan, Christina Huggins, Donel Martin, Angelo Alonzo, and Colleen K. Loo. 2018. "Safety of Repeated Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review." *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>.

Paul, Theresa, Matthew Cieslak, Lukas Hensel, Valerie M. Wiemer, Christian Grefkes, Scott T. Grafton, Gereon R. Fink, and Lukas J. Volz. 2023. "The Role of Corticospinal and Extrapyrimal Pathways in Motor Impairment after Stroke." *Brain Communications* 5 (1): fcac301.

Pizzi, A., R. Carrai, C. Falsini, M. Martini, S. Verdesca, and A. Grippo. 2009. "Prognostic Value of Motor Evoked Potentials in Motor Function Recovery of Upper Limb after Stroke." *Journal of Rehabilitation Medicine*. <https://doi.org/10.2340/16501977-0389>.

Russo, Cristina, Maíra I. Souza Carneiro, Nadia Bolognini, and Felipe Fregni. 2017. "Safety Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke." *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society* 20 (3): 215–22.

Reinhart RM, Cosman JD, Fukuda K, Woodman GF. Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Atten Percept Psychophys*. 2017 Jan;79(1):3-23. doi: 10.3758/s13414-016-1224-2. PMID: 27804033; PMCID:

PMC5539401.

Schatz, Philip. 2018. "Mini-Mental State Exam." *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_199.

Stinear, Cathy M., P. Alan Barber, Peter R. Smale, James P. Coxon, Melanie K. Fleming, and Winston D. Byblow. 2007. "Functional Potential in Chronic Stroke Patients Depends on Corticospinal Tract Integrity." *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 1): 170–80.

Stinear, C. M., W. D. Byblow, and S. H. Ward. 2014. "An Update on Predicting Motor Recovery after Stroke." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 57 (8): 489–98.

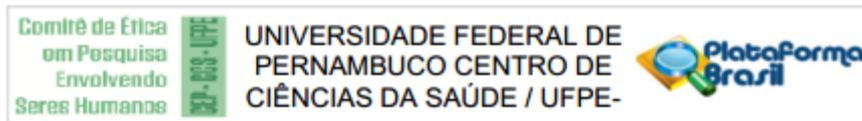
Swayne, Orlando B. C., John C. Rothwell, Nick S. Ward, and Richard J. Greenwood. 2008. "Stages of Motor Output Reorganization after Hemispheric Stroke Suggested by Longitudinal Studies of Cortical Physiology." *Cerebral Cortex* 18 (8): 1909–22.

Tedla, Jaya Shanker, Devika Rani Sangadala, Ravi Shankar Reddy, Kumar Gular, Venkata Nagaraj Kakaraparthi, and Faisal Asiri. 2023. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effects on Upper Limb Motor Function in Stroke: An Overview Review of the Systematic Reviews." *Brain Injury: [BI]* 37 (2): 122–33.

Yoo, YeunJie, Jae Won Kim, Joon Sung Kim, Bo Young Hong, Kyoung Bo Lee, and SeongHoon Lim. 2019. "Corticospinal Tract Integrity and Long-Term Hand Function Prognosis in Patients With Stroke." *Frontiers in Neurology* 10 (April): 374.

Jong Youb Lim, Mi-Kyoung Oh, Jihong Park, Nam-Jong Paik, "Does Measurement of Corticospinal Tract Involvement Add Value to Clinical Behavioral Biomarkers in Predicting Motor Recovery after Stroke?", *Neural Plasticity*, vol. 2020, Article ID 8883839, 10 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8883839>

ANEXO A- APROVAÇÃO CÔMITE DE ÉTICA



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

ANEXO C- ESTUDO 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.: +55-81-2126-7379; 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

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>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 30 November 2022

Revised: 5 January 2023

Accepted: 6 January 2023

Published: 10 January 2023



Copyright: © 2023 by the author. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

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

ANEXO D: COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO


<https://susy.mdpi.com>

monte.silvakk@gmail.com
[My Profile \(/user/edit\)](#)
[Logout](#)
[Submit \(/user/manuscripts/upload\)](#)

[Journals \(https://www.mdpi.com/about/journals/\)](https://www.mdpi.com/about/journals/)
[Topics \(https://www.mdpi.com/topics\)](https://www.mdpi.com/topics)
[Information \(https://www.mdpi.com/guidelines\)](https://www.mdpi.com/guidelines)

[Author Services \(https://www.mdpi.com/authors/english\)](https://www.mdpi.com/authors/english)
[Initiatives](#)
[About \(https://www.mdpi.com/about\)](https://www.mdpi.com/about)

▼ User Menu ⓘ

- [Home \(/user/myprofile\)](#)
- [Manage Accounts \(/user/manage_accounts\)](#)
- [Change Password \(/user/chgpwd\)](#)
- [Edit Profile \(/user/edit\)](#)
- [Logout \(/user/logout\)](#)

▼ Submissions Menu ⓘ

- [Submit Manuscript \(/user/manuscripts/upload\)](#)
- [Display Submitted Manuscripts \(/user/manuscripts/status\)](#)

Manuscript Information Overview

Manuscript ID	ijerph-2269995
Status	Pending review
Article type	Article
Title	Transcranial direct current stimulation-induced meaningful changes in upper limb function of chronic stroke patients depends on the functional integrity of corticospinal tract
Journal	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> (https://www.mdpi.com/journal/ijerph)
Section	Global Health (https://www.mdpi.com/journal/ijerph/sections/public_health)
Special Issue	Stroke Rehabilitation Related Brain Research: Latest Developments and Perspectives (https://www.mdpi.com/journal/ijerph/special_issues/Stroke_Rehabilitation_Related_Brain_Research)
Abstract	Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is proposed as an effective treatment for upper limb motor recovery after stroke. However, the large variability of therapeutic response to tDCS limits its implementation as a standard treatment. Neurobiological mechanisms with