



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

ADRIANA BALTAR DO RÊGO MACIEL

**VARIABILIDADE DO EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR
PARÉTICO DE PACIENTE PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: um
estudo da influência dos fatores intrínsecos ao paciente, à doença e ao
protocolo de estimulação**

Recife

2019

ADRIANA BALTAR DO RÊGO MACIEL

**VARIABILIDADE DO EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR
PARÉTICO DE PACIENTE PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: um
estudo da influência dos fatores intrínsecos ao paciente, à doença e ao
protocolo de estimulação**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito à obtenção do título de doutor em neuropsiquiatria e ciências do comportamento.

Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kátia Monte-Silva

Recife

2019

M152v Maciel, Adriana Baltar do Rêgo
Variabilidade do efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua na recuperação do membro superior parético de paciente pós-acidente vascular encefálico: um estudo da influência dos fatores intrínsecos ao paciente, à doença e ao protocolo de estimulação / Adriana Baltar do Rêgo Maciel. – 2019.
139 f.: il.; tab.

Orientadora: Kátia Karina do Monte-Silva
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Atividade motora. 3. Estimulação elétrica. I. Monte-Silva, Kátia Karina do (Orientadora). II. Título.

612.48 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2019-80)

ADRIANA BALTAR DO RÊGO MACIEL

**VARIABILIDADE DO EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA NA RECUPERAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR
PARÉTICO DE PACIENTE PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: um
estudo da influência dos fatores intrínsecos ao paciente, à doença e ao
protocolo de estimulação**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito à obtenção do título de doutor em neuropsiquiatria e ciências do comportamento.

Aprovada em: 28/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Kátia Karina do Monte-Silva (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Sandra Regina Alouche
Universidade de São Paulo

Prof^a. Dr^a Érika de Carvalho Rodrigues
Centro Universitário Augusto Motta – RJ

Prof.Dr Eduardo Zapaterra Campos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a.Dr^a Gisela Rocha de Siqueira
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Sou grata a Deus que guia minhas escolhas, direciona meu caminho e me fortalece diante das adversidades. Agradeço aos meus pais, Egidio Maciel e Ângela Baltar, por toda abdicação, dedicação e torcida pelo meu sucesso e felicidade. Gratidão ao meu irmão Leonardo Baltar que com sua coragem e resiliência me ensina bastante. A minha cunhada Rafaela Lopes, pelo apoio, incentivo e torcida.

Gratidão a toda família Baltar e Rêgo Maciel, tios (a), primos (a), sobrinhos (a), agredados (a), cada um tem um importante papel nessa caminhada e seria injusto citar nomes, então agradeço a todos pelo amor e união tão presente. De forma especial, agradeço a minha avó Marina Baltar e minha tia Ana Baltar por todo cuidado e carinho. Agradeço também a toda a família Cariri pela torcida, carinho e presença sempre.

À Kátia Monte-Silva, gratidão pela confiança, pelas oportunidades, pelos ensinamentos repassados e compartilhados. Você confiou, acreditou e me deu várias oportunidades ao longo desses anos, serei eternamente grata por tudo. Mais do que orientadora, obrigada pela amizade, por toda troca, carinho e compreensão, por entender e respeitar o meu “jeitinho mais fechado”.

Obrigada a Déborah Marques, minha parceira acadêmica e da vida. O doutorado nos levou para caminhos distintos na pesquisa, mas a vida nos presenteou com uma amizade verdadeira. Nós somos diferentes em muitos aspectos (como ouvimos sempre), mas também temos valores de empatia e respeito ao próximo parecidos e isso fortalece a nossa amizade. Obrigada por tantas trocas nas pesquisas, eterna gratidão por ser um porto seguro de carinho e confiança na minha vida.

Às minhas amigas Adriana Guerra, Ana Claudia Cardoso, Larissa Almeida, Laís de Holanda, Leila Barbosa e Maíra Souza por uma amizade sólida e verdadeira apesar dos caminhos distintos da vida.

Agradeço à Marina Berenguer pela parceira nesse projeto. Sem dúvidas essa tese não existiria se você não tivesse abraçado a causa junto comigo. Tive o prazer de lhe acompanhar desde a IC e tenho muito orgulho e admiração do seu crescimento.

À Sérgio Rocha, nosso querido Serginho, agradeço pela amizade que foi construída aos longos desses anos. Você sempre tem um olhar cuidadoso e preocupado com todos e uma palavra de carinho (ou de bronca se necessário kkkk) para dar.

Gratidão a Lorena Melo, um presente que o LANA me deu e com quem construir uma amizade que literalmente atravessa o oceano. Obrigada por todo o cuidado e carinho sempre.

À Livia Shirahige, por estar sempre disposta a ajudar e por ser amiga de toda e para todas as horas. Muito obrigada pelas diversas trocas e leituras de material, mas, acima de tudo, pelas risadas, pelos conselhos e por ouvir meus desabafos.

Obrigada a Fernanda Nogueira e Rodrigo Brito por toda ajuda e colaboração. Nesse último de coleta a gente esteve sempre junto, foram muitas escalas, muita organização de horário e deu certo. Obrigada pelas trocas e amizade.

Agradeço ao LANA por ser família em todos os sentidos, por estarem presentes nas alegrias e nas tristezas, nas dificuldades e nas resoluções. Como toda família temos nossas diferenças e desavenças e agradeço por isso também pois aprendemos juntos a atravessar e superar as adversidades. Aos queridos ICs, agradeço pela ajuda e imensamente por renovar minha fé/esperança diariamente com a “animação” de vocês. Aos colegas de pós graduação, sou igualmente grata pela ajuda e por tantas trocas científicas, profissionais e de vida. Todos, sem dúvida, contribuíram para minha formação como fisioterapeuta, pesquisadora e ser humana.

Sou grata ainda aos que passaram pelo LANA nesses 10 anos que faço parte desta família. Tive a oportunidade de conviver e conhecer muitas pessoas e sou grata a cada uma delas que, com certeza, me ensinaram algo. Não poderia deixar de mencionar alguns nomes com quem, além da ciência, pude construir uma amizade pessoal. Adriana Ribeiro, Amanda Domingos, Thamyris Bosford, Thyciane Mendonça, Mayara Campelo, Plínio Albuquerque, Luís Mendes muito obrigada por serem presentes muito além dos limites da UFPE.

Gratidão ao professor Alberto Galvão, é uma honra ter o senhor como mestre na fisioterapia e por ter oportunidade de ouvir suas histórias e conselhos. Perdão por tantos aperiros na ausência de Kátia e gratidão por estar sempre disposto a nos

ajudar. Foram muitos ensinamentos, sem dúvida levarei para a vida o lema das escolhas estratégicas e investimentos amorosos.

Sou grata a professora Graça Araújo, inicie meu jornada no mundo científico no atual Laboratório de Cinesioterapia e Recursos Terapêuticos Manuais - Lacirtem e sou eternamente grata por tudo que aprendi lá. Obrigada por estar sempre disposta a nos escutar, orientar e ajudar.

Agradeço a todos os funcionários do DEFISIO que me acolheram e ajudaram durante todos esses anos. Em especial a d. Carminha por todas as conversas diárias embutidas de conselhos e palavras de conforto.

Em nome da profª Sandra Lopes, agradeço a todos que fazem a pós graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento. Agradeço a comissão de acompanhamento discente pelas cobranças, tão importantes quando acompanhadas de uma dose de compreensão e humanidade.

À Renata Janaina, muito obrigada pelas trocas de contatos de pacientes, por compreender minha angústia e sempre estar disposta a ajudar. Obrigada a Talita Verona pelos contatos de pacientes e pelas trocas durante toda a coleta.

Aos pacientes, sou eternamente grata. Aos que participaram do projeto, obrigada pelas trocas e pelos ensinamentos. À cada inclusão no projeto, uma esperança reacendia em vocês e me fazia aprender diariamente com tamanha força e perseverança. Muito obrigada pela confiança e por permitirem redimensionar os meus problemas diante das adversidades que vocês enfrentavam. Agradeço também aos pacientes que não puderam participar da pesquisa, independente da razão. Dizer “não” aos pacientes foi uma das partes mais difíceis, mas também um aprendizado diário.

Agradeço a CAPES pela bolsa concedida para que eu pudesse realizar esta pesquisa.



Se não houver frutos, valeu a beleza das flores. Se não houver flores, valeu a sombra das folhas. Se não houver folhas, valeu a intenção das sementes - Henfil (MORAES, 1996).

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (*tDCS*, do inglês *transcranial direct current stimulation*) é uma ferramenta de neuromodulação com efeitos benéficos na recuperação motora do membro superior parético de pacientes pós acidente vascular encefálico (AVE). Apesar da evidência referente aos efeitos positivos da tDCS para recuperação neurofuncional de pacientes pós AVE, a variabilidade individual ao tratamento limita sua implementação na prática clínica. A presente tese apresenta dois artigos originais realizados a fim de auxiliar na compreensão da variabilidade da resposta terapêutica à tDCS em pacientes pós-AVE e assim guiar a tomada de decisão clínica. O estudo 1 se propôs se características clínicas e biológicas podem prever os efeitos da tDCS na recuperação motora do membro superior parético de pacientes pós AVE. Por meio de uma análise de regressão que incluiu diferentes fatores que poderiam influenciar na resposta a tDCS. Este estudo demonstrou que apenas o comprometimento motor (mensurado pela escala de Fugl Meyer - EFM) foi um fator preditivo. Nesse contexto, esse achado pode guiar a decisão clínica de acordo com o perfil de cada paciente. O segundo estudo foi um ensaio clínico randomizado, *sham* controlado e duplo-cego realizado com pacientes pós-AVE, cujo objetivo foi investigar se o grau de recuperação sensória motora do membro superior parético de pacientes pós AVE diferentes níveis de comprometimento motor é dependente do protocolo de tDCS. Cinquenta e sete pacientes foram alocados em dois estratos de acordo com nível de comprometimento motor avaliado pela EFM: estrato leve a moderado ($EFM > 19$) e estrato grave ($EFM < 19$). Posteriormente, para cada estrato os pacientes foram randomizados nos seguintes grupos: tDCS anódica no hemisfério lesionado; tDCS catódica no hemisfério não lesionado; tDCS sham. Após a estimulação, os pacientes de todos os grupos foram submetidos a 45 minutos de fisioterapia neurofuncional. Foram realizadas 10 sessões terapêuticas (5x por semana). A recuperação funcional do membro superior foi mensurada através da: (i) EFM (medida de desfecho primário), (ii) *Motor activity log* – MAL 30 e (iii) Medida de independência funcional (MIF). As avaliações foram realizadas antes do início do tratamento e após as 10 sessões. Os achados do segundo estudo demonstraram que o comprometimento motor poderia influenciar a resposta da tDCS. Considerando o protocolo de tDCS, a

tDCS anódica promove a recuperação sensório-motora e parece ser a primeira opção de protocolo para recuperação pós-AVE para comprometimento motor leve/moderado. Para o comprometimento motor grave, a tDCS catódica promoveu a recuperação sensório-motora.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Atividade motora. Estimulação elétrica.

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a neuromodulation tool with beneficial effects on the motor recovery of the paretic upper limb of post-stroke patients. However, individual variability in treatment limits its implementation in clinical practice. The present thesis presents two original articles made to help in understanding the variability of the therapeutic response to tDCS in post-stroke patients and thus guide clinical decision making. The first study aimed to understand how clinical and biological characteristics predict tDCS response. It was a made a regression analysis that included different factors that could influence the response to tDCS, our findings demonstrated that only the level of motor impairment (measured by the Fugl Meyer assesment - FMA) was a significant predictive factor. In this context, this finding may guide the clinical decision according to the profile of each patient. The second study was a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial performed with post-stroke patients, aimed to investigate how sensory motor recovery of the paretic upper limb occurs in patients with different levels of motor impairment and submitted to different tDCS protocols. 51 patients were allocated to two categories according to the level of motor impairment assessed by FMA: mild to moderate category ($FMA > 19$) and severe category ($FMA < 19$). Subsequently, for each stratum the patients were randomized into the following groups: anodal tDCS in the lesioned hemisphere; cathodal tDCS in the non lesioned hemisphere; sham tDCS. After tDCS, the patients of all groups were submitted to 45 minutes of neurofunctional physiotherapy. It was performed ten therapeutic sessions (5x per week). The functional recovery of the upper limb was measured by: (i) FMA, (ii) Motor activity log - MAL 30 and (iii) Functional independence measure - FIM. The evaluations were performed before the beginning of treatment and after the 10 sessions. The findings of the second study did not show any difference between the groups for both category, however, all groups showed motor improvement after 10 sessions and the groups submitted to tDCS presented a more expressive improvement, specifically the patients in the severe category. In addition, anodal tDCS showed positive effects after 10 sessions for all patients. Due to the great heterogeneity in the post-stroke population, these results could provide further insight

into the complex intrinsic characteristics related to non-invasive brain stimulation in post-stroke patients.

Keywords: Electric stimulation. Motor activity. Stroke.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Principais sinais e sintomas dos pacientes pós acidente vascular encefálico de acordo com a artéria cerebral acometida.....	23
Figura 2 -	Representação esquemática das abordagens <i>bottom up</i> e <i>top down</i>	25
Gráfico 1 -	Processo de lesão e recuperação pós acidente vascular Encefálico.....	27
Gráfico 2 -	Representação gráfica do padrão de recuperação após acidente vascular encefálico.....	28
Figura 3 -	Representação da medida de potencial evocado motor como prognóstico na recuperação pós acidente vascular encefálico.....	32
Figura 4 -	Representação esquemáticas das possibilidades de montagem de tDCS em pacientes pós acidente vascular encefálico.....	37
Figura 5 -	Delineamento metodológico do estudo.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores utilizados para o cálculo amostral (média $\pm$ desvio padrão).....	51
------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AVE	Acidente vascular encefálico
DP	desvio padrão
EFM	escala de Fugl Meyer
EP	erro padrão
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampére
MAL	Motor activity log
PEM	Potencial evocado motor
SPSS	Do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	Do inglês, transcranial direct current stimulation
TMS	Do inglês, <i>transcranial magnetic stimulation</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO.....	23
2.1.1	Recuperação pós AVE.....	26
2.1.2	Recuperação funcional pós-AVE baseada em Predição.....	30
2.2	TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS).....	34
2.2.1	tDCS no AVE.....	36
2.2.2	Fatores que interferem nos efeitos da tDCS pós AVE.....	39
3	HIPÓTESES DO ESTUDO.....	44
3.1	HIPÓTESE DO ESTUDO 1.....	44
3.2	HIPÓTESE DO ESTUDO 2.....	44
4	OBJETIVOS.....	45
4.1	OBJETIVO GERAL.....	45
4.1.1	Estudo 1.....	45
4.1.2	Estudo 2.....	45
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
4.2.1	Estudo 1.....	45
4.2.2	Estudo 2.....	46
5	MÉTODOS.....	47
5.1	ESTUDO 1.....	47
5.1.1	Desenho do estudo 1.....	47
5.1.2	População e amostra.....	47
5.1.3	Coleta de dados.....	48
5.1.4	Análise dos dados.....	48
5.2	ESTUDO 2.....	49
5.2.1	Desenho do estudo.....	49

5.2.2	Local e período do estudo.....	49
5.2.3	Aspectos éticos.....	50
5.2.4	População/Amostra.....	50
5.2.5	Critérios de elegibilidade.....	51
5.2.6	Delineamento metodológico.....	52
5.2.7	Procedimentos experimentais.....	53
5.2.7.1	Randomização, sigilo de alocação e cegamento.....	53
5.2.7.2	Sessões de estimulação transcraniana por corrente Contínua.....	54
5.2.7.3	Protocolo da fisioterapia neurofuncional.....	55
5.2.8	Avaliação.....	55
5.2.9	Processamento e análise dos dados.....	56
6	RESULTADOS.....	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A – TCLE.....	74
	APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 1.....	77
	APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 2.....	95
	APÊNDICE D – FICHA DE AVALIAÇÃO DO ESTUDO 2.....	113
	ANEXO A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA.....	118
	ANEXO B - APROVAÇÃO DO <i>CLINICAL TRIALS</i>	119
	ANEXO C - ARTIGO ORIGINAL 1.....	120
	ANEXO D - ARTIGO ORIGINAL 2.....	121
	ANEXO E - ARTIGO ORIGINAL 3.....	122
	ANEXO F - ARTIGO ORIGINAL 4.....	123
	ANEXO G - ARTIGO ORIGINAL 5.....	124
	ANEXO H - ARTIGO ORIGINAL 6.....	125
	ANEXO I - ARTIGO ORIGINAL 7.....	126
	ANEXO J - ARTIGO ORIGINAL 8.....	127
	ANEXO K - ARTIGO ORIGINAL 9.....	128

ANEXO L - ARTIGO ORIGINAL 10.....	129
ANEXO M - ARTIGO ORIGINAL 11.....	130
ANEXO N – CAPÍTULO DE LIVRO.....	131
ANEXO O - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015).....	132
ANEXO P - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO ORAL E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015).....	133
ANEXO Q - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015).....	134
ANEXO R - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO 4º CONGRESSO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL (2016).....	135
ANEXO S - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER NO XXIV SIMPÓSIO DO CÉREBRO (2016).....	136
ANEXO T - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS	

DO IX SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2017).....	137
ANEXO U - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN (2018).....	138
ANEXO V - PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO V COBRAFIN (2018).....	139

1 INTRODUÇÃO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (*tDCS*, do inglês *transcranial direct current stimulation*) é uma ferramenta de neuromodulação, que consiste na passagem de uma corrente de baixa intensidade, utilizada de forma adjuvante na reabilitação motora de pacientes pós acidente vascular encefálico (AVE) (SIMONETTA-MOREAU, 2014; KLOMJA *et al.*, 2015). Diversos estudos já demonstraram o benefício da aplicação da *tDCS* em conjunto com terapia ocupacional (ILIĆ *et al.*, 2016), terapia de restrição do movimento (Rocha *et al.*, 2016), realidade virtual (FUENTES *et al.*, 2018) e robótica (SEO *et al.*, 2017) na recuperação da função motora de membro superior e marcha de pacientes pós AVE. Apesar da evidência referente aos efeitos positivos da *tDCS* para recuperação neurofuncional de pacientes pós AVE, a variabilidade individual ao tratamento limita sua implementação na prática clínica. Recentes revisões tem sugerido que esta variabilidade na resposta pode estar relacionado a características intrínsecas do paciente e da doença, bem como a diferença nos protocolos de *tDCS* (SIMONETTA-MOREAU, 2014; ELSNER *et al.*, 2016).

No que se refere a variabilidade intrasujeito, estudos já relataram a influência da idade e gênero na recuperação dos pacientes pós AVE (PAOLUCCI *et al.*, 2006a; COUPAR *et al.*, 2012; TATTI *et al.*, 2016). Dentre as alterações fisiológicas que ocorrem durante o envelhecimento pode-se citar redução da eficácia sináptica (MORRISON; BAXTER, 2012) e diminuição do volume do corpo caloso (ABE *et al.*, 2002; SULLIVAN *et al.*, 2010). Tais alterações poderiam de alguma forma interferir na resposta clínica do paciente à *tDCS*. Em adição, a diferença na resposta a *tDCS* entre homens e mulheres pode estar relacionada às variações hormonais nestas populações (RIDDING; ZIEMANN, 2010).

Duas características específicas da doença podem também estar relacionados com a variabilidade da resposta à *tDCS*, são elas o tempo de lesão pós AVE e o nível basal de comprometimento motor. Sabe-se que há um período de recuperação espontânea na fase aguda/subaguda após a lesão seguidos por um reorganização cortical (KRAKAUER, 2006). Dessa forma, o tempo de lesão pós AVE

pode ser determinante na resposta dos pacientes a tDCS uma vez os pacientes agudos/subagudos e crônicos podem apresentar diferentes padrões de reorganizações corticais. Adicionalmente, o nível basal de comprometimento motor é um fator que tem relação direta com a recuperação motora, especialmente do membro superior parético (STINEAR, 2017). Sabe-se que a conectividade funcional do hemisfério lesionado e não lesionado apresenta-se diferente a depender do nível basal de comprometimento motor (ZIEMANN; HALLETT, 2001). Assim, pacientes com diferentes níveis de comprometimento motor e, por consequência, conectividade funcional alterada podem apresentar variações na resposta a tDCS.

Em adição é relevante elucidar que o tipo de intervenção oferecida desempenha um papel importante no processo de recuperação, uma vez que as abordagens podem promover padrões de reorganização neural distintos, favorecendo o reequilíbrio bihemisférico ou reforçando a atividade perilesional (PLOW *et al.*, 2009). No que se refere a tDCS, os protocolos para pacientes pós AVE são pautados, em geral, no modelo de inibição interhemisférica e podem: (i) aumentar a atividade do hemisfério lesionado por meio da tDCS anódica; (ii) reduzir a atividade do hemisfério não lesionado por meio da tDCS catódica; ou (iii) atuar concomitantemente em ambos hemisférios por meio da tDCS bihemisférica (ANDRADE *et al.*, 2017).

Sabe-se que a aplicação da tDCS catódica para reduzir a atividade do hemisfério não lesionado pode ser benéfica para alguns pacientes, mas prejudicial para outros, isso depende do nível de atividade do hemisfério não lesionado para controle do movimento do membro superior parético (FUSCO *et al.*, 2014). Em geral, pacientes com comprometimento motor grave apresentam uma plasticidade mal adaptativa no hemisfério não lesionado e nesse caso reduzir a atividade com tDCS catódica poderia auxiliar a recuperação sensória motora (STINEAR, 2017). No entanto, pacientes com maior lesão e conseqüentemente mais comprometidos podem recrutar o hemisfério não lesionado durante o movimento com membro parético (BRADNAM *et al.*, 2011). Identificar os perfis de pacientes no qual o hemisfério não lesionado tem um papel de suporte ou um papel mal adaptativo a fim de selecionar o protocolo mais eficaz de tDCS poderia diminuir a variabilidade da

resposta à terapia e auxiliar na prescrição do protocolo adequado para cada paciente (KOCH; HUMMEL, 2017).

Por outro lado, a aplicação da tDCS anódica a fim de aumentar a atividade do hemisfério lesionado tem sido sugerido como a melhor escolha para pacientes com comprometimento motor leve a moderado uma vez que estes apresentam maior reserva estrutural, ou seja, um maior nível de atividade no hemisfério lesionado (DI PINO *et al.*, 2014a). Para estes pacientes, aumentar a atividade do hemisfério lesionado com tDCS anódica em busca de um reequilíbrio interhemisférico deve ser o objetivo terapêutico primário (AGARWAL *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a presente tese foi desenvolvida por meio de 2 estudos a fim de auxiliar na compreensão da variabilidade da resposta terapêutica à tDCS em pacientes pós-AVE e assim guiar a tomada de decisão clínica em favor da translação do conhecimento científico para a prática clínica. O estudo 1 se propôs a compreender se características clínicas e biológicas predizem a resposta da tDCS. O estudo 2, por sua vez, investigou se grau de recuperação sensória motora do membro superior parético de pacientes pós AVE com diferentes níveis de comprometimento motor é dependente do protocolo de tDCS.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os principais objetos de estudo da presente tese serão descrito em maiores detalhes nas seções abaixo.

2.1 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

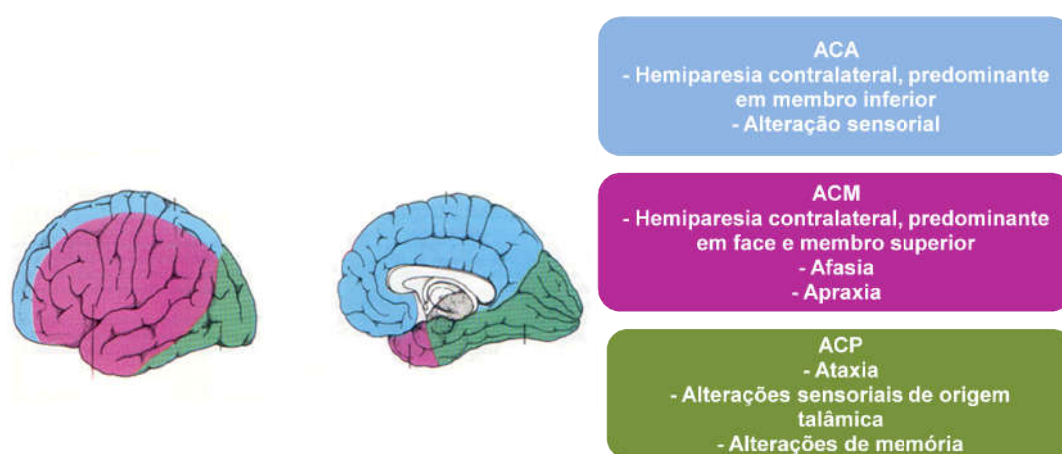
O AVE é uma doença cerebrovascular de grande impacto social e econômico. De acordo com dados da organização mundial de saúde, em todo o mundo, 15 milhões de pessoas por ano sofrem um AVE, sendo considerado a 3ª causa de morte em adultos (GREFKES; WARD, 2014). Essa grande incidência pode ser justificada pelo estilo de vida atual, no qual as pessoas consomem cada vez mais gorduras, se exercitam menos e são submetidas a estresse/pressão constantemente (BOEHME *et al.*, 2017). Adicionalmente, outros fatores também são considerados de risco para o AVE, como hipertensão e tabagismo (BOEHME *et al.*, 2017).

No que diz respeito ao mecanismo fisiopatológico, o AVE pode ocorrer em decorrência de: uma isquemia que promoverá uma interrupção do suprimento sanguíneo para diferentes regiões cerebrais; ou de uma hemorragia, ou seja, um extravasamento de sangue (CLARKE; FORSTER, 2015). Segundo Hay *et al.*, (2016), a maioria dos casos são de AVE isquêmico. Essa alteração no suprimento sanguíneo cerebral acarreta morte neuronal e, por consequência, gera sequelas para o indivíduo (GOUVEIA *et al.*, 2009).

A gravidade e a condição das sequelas dependem do local e extensão da lesão conforme demonstrado na figura 1 (KWAKKEL *et al.*, 2004; BIERNASKIE *et al.*, 2005) e estas podem ser motoras, sensoriais, perceptuais, cognitivas ou de linguagem (CANEDA *et al.*, 2006). As sequelas motoras podem acarretar em perda da capacidade funcional do indivíduo, afetando sua qualidade de vida (HATEM *et al.*, 2016; LI, 2017). A hemiparesia do membro superior é considerada uma das principais sequelas motora pós AVE, afetando 48 a 77% dos pacientes na fase

aguda e destes, apenas 12 a 34% atingem recuperação funcional após 6 meses (LAWRENCE *et al.*, 2001). As alterações do membro superior parético incluem fraqueza muscular ou contratura, alterações no tônus muscular e controle motor prejudicado. Essas manifestações acarretam em déficits em atividades de vida diária, como alcançar, pegar e segurar objetos (BLEYENHEUFT; GORDON, 2014).

Figura 1 - Principais sinais e sintomas dos pacientes pós acidente vascular encefálico de acordo com a artéria cerebral acometida¹



Fonte: o autor

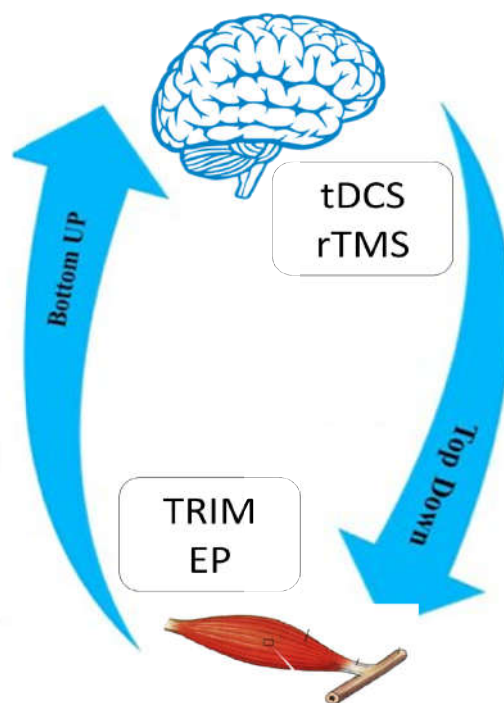
Adicionalmente, as alterações sensoriais e perceptuais também estão presentes em pacientes pós AVE, com taxas de prevalências entre 11 e 85% (YEKUTIEL, 2000; HUNTER, 2002). Essas déficits sensoriais desempenham um importante papel na recuperação funcional dos pacientes pós AVE, ou seja, a execução de tarefas motoras pode ocorrer de forma inadequada devido a *input/output* somatosenorial ineficaz (HUNTER, 2002). Outras alterações presentes em pacientes pós AVE são a presença de dor, subluxação no ombro e síndrome de dor complexa regional tipo I o que também impede uma reabilitação precoce mais adequada (JÖNSSON *et al.*, 2006; SACKLEY *et al.*, 2008). Dessa forma, o

¹ Legendas: ACA – artéria cerebral anterior; ACM – artéria cerebral média; ACP – artéria cerebral posterior.

comprometimento motor do membro superior parético está associado com outras manifestações neurológicas que em conjunto afetam a recuperação funcional do membro superior (HATEM *et al.*, 2016).

Diante da variabilidade de manifestações, a recuperação pós AVE é heterogênea e não obedece um padrão linear (HATEM *et al.*, 2016). As abordagens interdisciplinares são utilizadas nessa recuperação (LANGHORNE; LEGG, 2003), sendo a fisioterapia uma das principais abordagens para restauração e manutenção das funções (LANGHORNE *et al.*, 2011). Nesse contexto, guidelines e diretrizes atualizadas são importantes para guiar a tomada de decisão clínica do fisioterapeuta (GRIMSHAW *et al.*, 1995; GROL; GRIMSHAW, 2003; VEERBEEK *et al.*, 2014) uma vez que as intervenções terapêuticas precisam ser direcionadas e focadas na recuperação funcional. É importante compreender que estas estratégias podem ser classificadas como abordagens *bottom up* ou *top down* (Figura 2). As abordagens *bottom up* são aquelas que ocorrem “de baixo para cima”, ou seja, ações em níveis periféricos com objetivo de promover mudanças plásticas a nível cortical. Por outro lado, as abordagens *top down* são aquelas que atuam pelo caminho inverso, ou seja, “de cima para baixo” por meio de intervenções a nível cortical a fim de alterar a recuperação funcional (CHISARI, 2015; MALERBA *et al.*, 2017).

Figura 2 - Representação esquemática das abordagens *bottom up* e *top down*²



Fonte: o autor

Outro fator importante a se considerar na recuperação destes pacientes é o tempo de lesão pós AVE. Um estudo recente considerou AVE agudo até 2 semanas pós icuts, subagudo de 2 semanas a 3 meses e crônico mais de 3 meses (LÜDEMANN-PODUBECKÁ; NOWAK, 2016). Entretanto, parte dos estudos com AVE crônicos definem como critério mais de 6 meses de lesão (GALVÃO *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2016, ADEYEMO *et al.*, 2012; VIANA *et al.*, 2014). No que se refere à recuperação motora, 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 (LEVIN, 1996; KRAKAUER, 2006; CHOPP *et al.*, 2007). Por outro lado, após esse período de recuperação espontânea, os ganhos funcionais atingem uma

² Legendas: TRIM – terapia de restrição e indução do movimento; EP – estimulação periférica; tDCS – *transcranial direct current stimulation*; rTMS – *repetitive transcranial magnetic stimulation*

estabilidade e estratégias de compensação/adaptação são predominantes (KRAKAUER, 2006).

Diante do exposto, as estratégias terapêuticas utilizadas nas fases do AVE devem considerar os diferentes mecanismos plásticos que podem ocorrer. Adicionalmente, diante de tantos fatores que são inerentes ao AVE (local, extensão e tempo de lesão, mecanismo fisiopatológico) fica claro que é essencial considerar cada paciente de maneira individual. Nesse contexto, é muito importante compreender todos os fatores que podem influenciar na resposta às terapias, bem como os mecanismos fisiológicos envolvidos na recuperação pós AVE.

2.1.1 Recuperação pós AVE

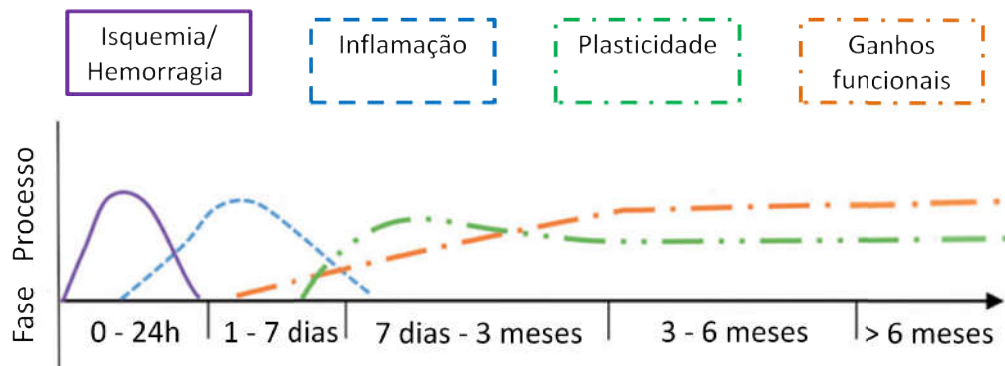
A compreensão dos mecanismos de recuperação pós AVE requer o conhecimento do local e extensão da lesão, bem como o nível de atividade cortical tanto no hemisfério lesionado, quanto hemisfério não lesionado (LÜDEMANN-PODUBECKÁ; NOWAK, 2016). Dessa forma, estudos de imagem e eletrofisiológicos têm auxiliado bastante nessa compreensão (LÜDEMANN-PODUBECKÁ; NOWAK, 2016; JIN *et al.*, 2017; KIM; WINSTEIN, 2017).

As estratégias de recuperação se iniciam precocemente, o cérebro desenvolve mecanismos neuroprotetores a fim de reorganizar a neuroanatomia e fisiologias das redes neurais envolvidas (KRAKAUER, 2006; CHOPP *et al.*, 2007; BUMA *et al.*, 2013). Nesse período inicial, diversas estratégias como angiogênese, neurogênese, sinaptogênese irão ocorrer (KRAKAUER, 2006; CHOPP *et al.*, 2007; BUMA *et al.*, 2013).

Paralelamente aos mecanismos que visam estabilizar e controlar os sinais de inflamação, o cérebro tem a capacidade de se reorganizar por meio da plasticidade neural (Gráfico 1). Estas mudanças plásticas se referem à capacidade do cérebro de alterar estrutura e função dos neurônios e redes neurais envolvidas na lesão pós AVE (LI, 2017) e se expressam 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).

Gráfico 1 - Processo de lesão e recuperação pós acidente vascular encefálico

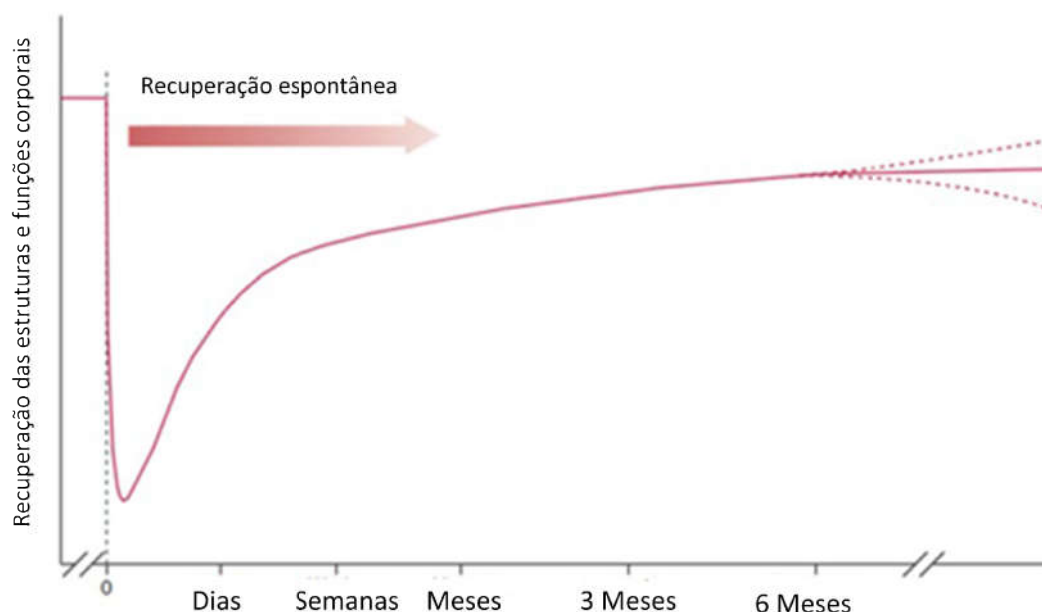


Fonte: Adaptado de Berhardt (2017)

Estes ganhos funcionais estão diretamente associados à reabilitação motora. Esta, por sua vez, decorre de uma combinação entre mecanismos plásticos de recuperação e compensação. A recuperação se refere à capacidade de áreas não lesionadas ativarem os mesmos músculos para promover o padrão de movimento semelhante. Por outro lado, a compensação se refere a novos padrões de comportamento controlados por outras áreas cerebrais (LI, 2017).

É importante ressaltar que a recuperação motora pós AVE não segue um padrão linear (Gráfico 2), sugere-se que os maiores ganhos funcionais ocorrem de forma mais expressiva nos primeiros 3 meses após o AVE (WADE *et al.*, 1983). As progressões após esse período estão relacionado com as estratégias de aprendizado (KWAKKEL *et al.*, 2004).

Gráfico 2 - Representação gráfica do padrão de recuperação após acidente vascular encefálico



Fonte: Adaptado de Hatem *et al.*, (2016)

Estas alterações plásticas não ocorrem apenas no hemisfério lesionado. Estudos relatam que a ativação do hemisfério não lesionado é maior em pacientes com função motora mais prejudicada (CRAMER *et al.*, 1997; NETZ *et al.*, 1997), entretanto tende a diminuir com a evolução motora (WARD *et al.*, 2003a). Adicionalmente, estudos de imagem já demonstraram recrutamento de áreas do hemisfério não lesionado durante o período de recuperação motora (CHOLLET *et al.*, 1991; WEILLER *et al.*, 1992). Por outro lado, já é bem estabelecido na literatura que uma recuperação motora adequada do membro parético é relacionado à reorganização da atividade cerebral dentro do hemisfério lesionado (LOUBINOX *et al.*, 2003; TOMBARI *et al.*, 2004; WARD; COHEN, 2004).

Diante dessa ativação bilateral do hemisfério lesionado e hemisfério não lesionado pós AVE, é essencial compreender como se dá essa comunicação entre eles, bem como a influência desta na recuperação dos pacientes. Sabe-se que os hemisférios cerebrais se comunicam por meio das fibras transcalossais e que, em

sujeito saudáveis, essa comunicação ocorre de maneira equilibrada (TAKEUCHI, IZUMI, 2012b). Nos pacientes pós AVE, há um desequilíbrio na comunicação interhemisférica, especificamente há um aumento da inibição do hemisfério não lesionado para o hemisfério lesionado (TAKEUCHI; IZUMI, 2012a) (NOWAK *et al.*, 2009). Este modelo de inibição interhemisférica tem sido a base fisiológica para aplicação de algumas abordagens que visam a recuperação funcional pós AVE (NOWAK *et al.*, 2009).

Outra teoria que busca explicar a fisiopatologia pós AVE e como as terapias podem interferir para modificá-la é o modelo de vicariação. De acordo com esse modelo, a reorganização se dá por meio de áreas preservadas assumindo as funções perdidas da área lesada. Assim, em contraste ao modelo da inibição interhemisférica, o aumento da atividade do hemisfério não lesionado poderia ter um importante papel na recuperação funcional do paciente (DI PINO *et al.*, 2014b).

Diante deste cenário, a escolha terapêutica pode ser realizada considerando o modelo de inibição interhemisférica ou de vicariação. De acordo com o modelo de vicariação a promoção da atividade do hemisfério não lesionado poderia ajudar a recuperação motora do paciente. No entanto, seguindo o modelo de inibição interhemisférica, é pressuposto realizar estratégias que inibam a atividade do hemisfério não lesionado para reduzir a inibição excessiva sobre o hemisfério lesionado (DI PINO *et al.*, 2014a).

Estudos recentes tem sugerido que este modelo de inibição interhemisférica é muito simplista (PLOW *et al.*, 2016; MCCAMBRIDGE *et al.*, 2018). Dessa forma, Di Pino (2014) sugeriu o modelo de recuperação de equilíbrio bimodal, segundo o qual deverá ser analisado o nível de reserva estrutural, ou seja, a função das áreas motoras e a integridade do corticoespinal do hemisfério lesionado. A partir do nível de reserva estrutural se fará a determinação de qual modelo deverá prevalecer sugerindo que se há um bom nível de reserva estrutural o modelo de desequilíbrio interhemisférico pode ser mais adequado do que o modelo de vicariação. Então, o estudo sugere que a escolha da intervenção, especificamente dos protocolos de estimulação cerebral não invasiva, dependem da reserva estrutural do paciente (DI PINO *et al.*, 2014b).

A escolha das intervenções para reabilitação motora pós AVE pode ser pautada nesse estudos eletrofisiológicos, entretanto alguns estudos sugerem que vários outros fatores também poderão influenciar na resposta (KIM; WINSTEIN, 2017). Apesar de ser sugerido que a função do membro superior possa ocorrer de maneira espontânea, a maioria dos pacientes não são capazes de utilizar de maneira funcional o membro parético mesmo depois de 6 meses após a lesão (DOBKIN, 2005). Neste contexto, é importante realizar medidas de avaliação com acurácia a fim de identificar o nível de comprometimento motor do paciente e traçar uma conduta terapêutica adequada. Uma vez que há várias escalas para avaliar o comprometimento motor e que este pode se apresentar de diferentes formas, predizer fatores que influenciam nas respostas pode ser importante para tomada de decisão clínica a fim de otimizar a recuperação funcional dos pacientes pós AVE.

2.1.2 Recuperação funcional pós-AVE baseada em predição

Considerando os recentes consensos sobre neuroreabilitação (HARRIS; WINSTEIN, 2017; KIMBERLEY *ET AL.*, 2017), quatro fatores tem sido considerados importantes no processo de reabilitação. Estes fatores deverão guiar a prática clínica e foram denominados de 4Ps, sendo eles: prevenção, predição, plasticidade e participação (HARRIS; WINSTEIN, 2017). Cada fator desempenha o seu papel de maneira individual, mas há também uma interdependência entre eles.

De maneira específica, de acordo com a conferência *STEP (Special Therapeutic Exercise Project)*, predizer a resposta é essencial para uma prática efetiva (HARRIS; WINSTEIN, 2017). Adicionalmente, predizer as respostas pode auxiliar na melhor escolha da intervenção, bem como alinhar a expectativa do paciente (KIMBERLEY *et al.*, 2017). Algumas escalas já são consideradas padrão para predição de pacientes com lesão medular e paralisia cerebral, são elas a *American spine injury association (ASIA)* e *Gross motor function measure (GMFM)* respectivamente.

Em pacientes pós AVE, alguns autores consideram que a recuperação funcional pode ser mensurada por meio do desempenho motor nas primeiras semanas pós lesão (PRABHAKARAN *et al.*, 2008; NIJLAND *et al.*, 2010; STINEAR *et al.*, 2012). Sugere-se que preservação de movimentos nas primeira semanas são indicativo de um bom prognóstico (HATEM *et al.*, 2016). Adicionalmente, alguns estudos eletrofisiológicos tem demonstrado que a diminuição de excitabilidade cortical no hemisfério lesioando, mensurada pelo potencial evocado motor, junto com desequilíbrio inter hemisférico está associado a deficits motores mais severos (WINSTEIN *et al.*, 2016). Estudos de imagem também têm sido utilizados para predizer grau de recuperação, Jin *et al.*, (2017) demonstraram, por meio de imagem de tensor de difusão, que a presença de anisotropia fracionária (medida quantitativa da integridade do tracto corticoespinal) na fase aguda é um preditor para recuperação funcional dos pacientes.

Uma medida eletrofisiológica utilizada como fator preditivo é potencial evocado motor (PEM) mensurado por meio da estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*) Sugere-se que no hemisfério lesionado há uma atividade cortical reduzida, logo PEM com menor amplitude. O hemisfério não lesionado, por sua vez, apresenta PEM com maior amplitude, refletindo atividade cortical facilitada (DI PINO *et al.*, 2014a). O PEM é considerado um fator prognóstico para os pacientes pós AVE (Figura 3), aqueles pacientes que apresentam PEM no hemisfério lesionado apresentam bom prognóstico (DI PINO *et al.*, 2014a). A medida do PEM como fator preditor tem sido cada vez mais utilizada (STINEAR *et al.*, 2012; VELDEMA *et al.*, 2018).

Em adição, um estudo recente sugeriu o desenvolvimento de algoritmo para predição de resposta do membro superior parético. Denominado de PREP (*prediction recovery potential*), esse algoritmo sugere as seguintes medidas: (i) teste manual de força para abdução do ombro e extensão dos dedos; (ii) medida de TMS e (iii) medida de difusão por imagem. O estudo considera um desfecho funcional excelente, bom, limitado ou ruim a partir da interpretação destes 3 fatores (STINEAR *et al.*, 2012). Outro estudo sugere que unir medidas comportamentais e fisiológicas promove uma especificidade e sensibilidade de 88% e 73% respectivamente na

predição de recuperação de pacientes com comprometimento motor leve e moderado (STINEAR, 2017).

Figura 3 - Representação da medida de potencial evocado motor como prognóstico na recuperação pós acidente vascular encefálico³



Fonte: Adaptado de Di Pino (2014)

Estudo recente correlacionou a integridade do trato corticoespinal com a recuperação do membro superior parético em 18 pacientes com comprometimento motor de leve a severo (VELDEMA *et al.*, 2018). Os autores encontraram que nos pacientes com comprometimento motor severo há uma atividade reduzida no hemisfério lesionado e um maior desequilíbrio interhemisférico, favorecendo o hemisfério não lesionado. Por outro lado, nos pacientes com comprometimento motor leve o desequilíbrio interhemisférico é reduzido, favorecendo o hemisfério lesionado. Em adição, sugere-se que a recuperação do membro superior parético está associada ao aumento da atividade no hemisfério lesionado (VELDEMA *et al.*, 2018). Estes achados reforçam que o desequilíbrio interhemisférico pós AVE ocorre por diminuição da atividade do hemisfério lesionado e/ou aumento da atividade do não hemisfério lesionado. Nesse contexto, compreender essas alterações de atividade cortical ipsi e contralesional pode direcionar a escolha das estratégias terapêuticas com base nos modelos de vicariação e/ou inibição interhemisférica.

³ Legendas: PEM – potencial evocado motor; HL – hemisfério lesionado; HNL – hemisfério não lesionado.

Além das medidas fisiológicas, estudos tem sugerido que o nível basal de comprometimento motor também pode ser considerado uma medida preditiva para recuperação motora pós AVE (SANTISTEBAN *et al.*, 2016; KIM; WINSTEIN, 2017). Dentre as medidas comportamentais utilizadas para predizer a função motora, pode-se citar a escala de *Fulg-Meyer* (EFM), *National Institute of Health Stroke Scale* e *modified Rankin scale* (KIM; WINSTEIN, 2017). É importante ressaltar que a maioria das medidas não são capazes de mensurar todos os níveis de comprometimento motor (PANDIAN; ARYA, 2014). Algumas escalas possuem níveis de estratificação do nível de comprometimento motor, como a EFM. Considerando apenas a seção de membro superior da EFM, um estudo realizou análise de Rasch e sugere ponto de corte de 19 ± 2 pontos (média $\pm$ desvio padrão) para diferenciar os pacientes com comprometimento motor moderado e grave e 47 ± 2 pontos (média $\pm$ desvio padrão) para o comprometimento motor moderado e leve (WOODBURY *et al.*, 2013). Adicionalmente, outro estudo sugere comprometimento leve de 50 a 65 pontos; moderado de 30 a 49 pontos e severo abaixo de 30 pontos (FARIA-FORTINI *et al.*, 2011). Outras classificações também já foram sugeridas para esta escala, considerado de 0 a 19 pontos comprometimento severo, 20 a 64 pontos moderado e 65 a 66 pontos leve (MICHAELSEN *et al.*, 2001).

Apesar do avanço, é importante considerar outras variáveis como fatores ambientais, comportamentais e motivacionais que podem influenciar na resposta e explicar a variabilidade da predição. Adicionalmente, nem sempre as medidas predizem resultados significativos para os pacientes, ou seja a capacidade de recuperação mensurada por uma tarefa em uma avaliação objetiva pode não refletir a capacidade de desempenho que se refere a realização de uma tarefa no ambiente natural (KIMBERLEY *et al.*, 2017).

Diante dessa variabilidade, uma nova conferência foi realizada e sugeriu a adição de um quinto “p” ao modelo dos 4Ps, seria a personalização uma vez que está cada mais claro que não há uma intervenção que funcione para todos, especialmente no campo da reabilitação neurológica (KIMBERLEY *et al.*, 2017). Sugere-se que cada intervenção deve ser direcionada para o perfil clínico de cada

paciente, além de considerar fatores genéticos, motivacionais, ambientais e principalmente os desejos e objetivos do paciente (KIMBERLEY *et al.*, 2017).

Especificamente em relação aos pacientes na fase crônica (>6 meses), sugere-se que a predição pode ser ainda mais complexa uma vez que os pacientes podem apresentar limiar de recuperação “reduzido” (KIM; WINSTEIN, 2017). Dessa forma, sugere-se que nesse período os modelos de predição com biomarcadores foram desenvolvidos para verificar a resposta dos pacientes a abordagens terapêuticas específicas, como a terapia de restrição e indução do movimento, prática motora com tarefa específica e estimulação transcraniana por corrente contínua (LINDENBERG *et al.*, 2012; O'shea *et al.*, 2014; RICKARDS *et al.*, 2014).

2.2 TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS)

O uso da corrente elétrica de maneira terapêutica data de 1802, entretanto pelo surgimento e expansão da farmacologia houve uma queda no uso e apenas na década de 90 a estimulação teve novos avanços (PRIORI *et al.*, 1998). Nos anos 2000, a técnica e o conceito da tDCS foi aplicada da maneira conhecida atualmente (NITSCHKE; PAULUS, 2001). A partir de então, diversos estudos já foram realizados para verificar diferentes parâmetros e efeitos da tDCS (NITSCHKE *et al.*, 2008).

Os estudos iniciais foram realizados com sujeitos saudáveis a fim de determinar os efeitos polaridades dependentes, bem como a influência de diferentes parâmetros como intensidade da corrente, duração da estimulação e tamanho dos eletrodos (NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE *et al.*, 2008). Posteriormente, estudos foram realizados com o objetivo de verificar o efeito da tDCS em diferentes condições, como migrânea (ROCHA *et al.*, 2015), doença de Parkinson (COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2017) e AVE (ROCHA *et al.*, 2016).

Em relação a polaridade, a estimulação pode ser anódica quando o ânodo é posicionado sobre a área de interesse e, em geral, promove aumento de excitabilidade cortical na região. Por outro lado, a estimulação é dita catódica

quando o catodo é posicionado sobre a região de interesse e nesse caso há uma diminuição da excitabilidade cortical (NITSCHKE; PAULUS, 2001).

No que se refere ao tamanho dos eletrodos, há uma variação dos tamanhos utilizados, podendo variar de 9/12 a 36cm² (LAAKSO *et al.*, 2017). Além disso, a estimulação pode ser aplicada com eletrodos (ânodo e cátodo) do mesmo tamanho, denominado de montagem bipolar ou de tamanhos diferentes, montagem monopolar (NASSERI *et al.*, 2015). A diferença no tamanho dos eletrodos acarretará efeitos na concentração de corrente uma vez que utilizando eletrodos de tamanhos diferentes haverá uma concentração de corrente no eletrodo de menor tamanho (NASSERI *et al.*, 2015).

Em relação a duração da estimulação, os estudos iniciais realizavam aplicação de 9 a 13 minutos para tDCS catódica e anódica, respectivamente (NITSCHKE; PAULUS, 2001) e os efeitos duram de 30 a 60 minutos. Atualmente, a aplicação da tDCS na maioria dos estudos é de 20 minutos, com variação de 25 a 45 minutos em alguns estudos (NITSCHKE, *et al.*, 2008). A intensidade de corrente varia de 0,5 a 2mA, sendo um fator muito importante para determinação dos efeitos uma vez que já foi demonstrado, para a estimulação catódica, que os efeitos sobre a excitabilidade cortical podem variar a depender da intensidade da estimulação (WIETHOFF *et al.*, 2014).

A área estimulada é um parâmetro crucial para realização da tDCS uma vez que os efeitos estão diretamente relacionados a região de interesse. A maioria dos estudos determinam o local de aplicação da tDCS por meio do sistema 10-20 de marcação de eletrodos (JASPER, 1958) considerando a fisiopatologia da doença. Em pacientes pós AVE, por exemplo, a aplicação pode ser realizada em córtex motor primário, córtex somatosensorial e etc (HARRIS-LOVE; HARRINGTON, 2017).

Os efeitos fisiológicos imediatos da tDCS estão relacionados a alteração do potencial de repouso da membrana, podendo haver um hiper/hipopolarização (STAGG *et al.*, 2018). Já os efeitos mais tardios, ou seja, as alterações neuroplásticas induzidas pela tDCS estão relacionados a alteração da eficácia sináptica, mais especificamente aos processos de potenciação de longa duração

(LTP, do inglês *long term potentiation*) e depressão de longa duração (LTD, do inglês *long term depression*) (STAGG *et al.*, 2018).

Sugere-se que a tDCS anódica atue por mecanismo semelhante a LTP e a catódica, LTD. Esses efeitos são conhecidos no córtex motor primário, entretanto supõe-se que alterações semelhantes ocorram quando a tDCS é realizada no córtex visual, auditivo e somatosensorial (SHERMAN; SPEAR, 1982; KUO; NITSCHKE, 2015; WÖRSCHING *et al.*, 2016). Adicionalmente, é importante ratificar que há evidências de que a tDCS também tem efeitos significativos, não apenas na região diretamente estimulada, mas também em regiões conectadas de maneira funcional, ou seja ativando as redes neurais (KWON *et al.*, 2008; JANG *et al.*, 2009; LINDENBERG *et al.*, 2013).

Durante muito tempo, os efeitos excitatórios e inibitórios da tDCS foram bem estabelecidos e consolidados. Entretanto, evidências recentes sugerem que esse padrão de resposta não é tão garantido, podendo o indivíduo responder de maneira oposta ao esperado, ou seja, apresentar redução da excitabilidade cortical após tDCS anódica, por exemplo (Krause; COHEN KADOSH, 2014; WIETHOFF *et al.*, 2014; BALTAR *et al.*, 2018). Dessa forma, tem sido sugerida a categorização dos indivíduos em respondedores ou não respondedores, sendo considerados aqueles que têm ou não a resposta fisiológica esperada (PELLEGRINI *et al.*, 2018).

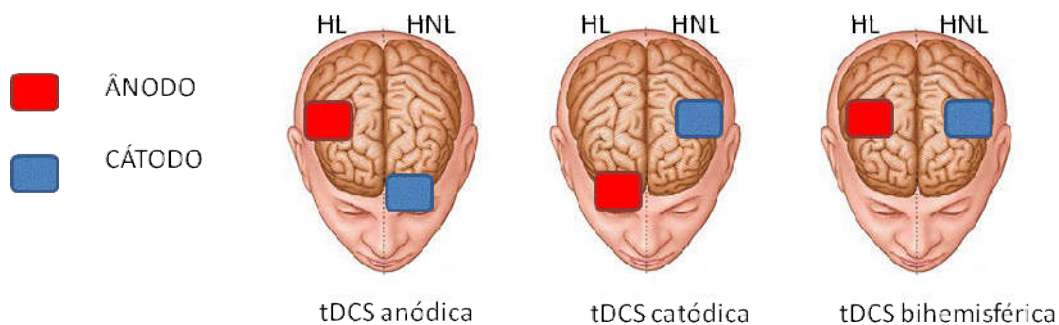
2.2.1 tDCS no AVE

A tDCS já vem sendo aplicada em pacientes pós AVE com diferentes objetivos, por exemplo, para reabilitação motora, linguagem, depressão (VIANA *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2015; VALIENGO *et al.*, 2016; NORISE *et al.*, 2017). Especificamente em relação a recuperação motora, a tDCS é considerada uma técnica adjuvante que é aplicada a fim de otimizar os efeitos da prática motora (SCHABRUN; CHIPCHASE, 2012; WARD, 2016). Sugere-se que assim como algumas drogas (CHOLLET *et al.*, 2011) e treino específico (exercício aeróbico)

(MANG *et al.*, 2013), a tDCS também é um “primer” do sistema nervoso (WARD, 2016).

Na recuperação pós AVE, Simonetta-Moreau (2014) considera que a aplicação das estimulações tem os seguintes objetivos: (i) aumentar a atividade do hemisfério lesionado; (ii) limitar o desenvolvimento de estratégias compensatórias maladaptativas; (iii) reequilibrar a comunicação interhemisférica; (iv) potencializar as respostas do sistema motor a terapias tradicionais; (v) reduzir déficits residuais. Com o objetivo de reequilibrar a comunicação interhemisférica, há basicamente três possibilidades de aplicação das estimulações não invasivas (Figura 4): (i) estimulação excitatória no hemisfério lesionado; (ii) estimulação inibitória no hemisfério não lesionado; (iii) estimulação excitatória no hemisfério lesionado e estimulação inibitória no hemisfério não lesionado.

Figura 4 - Representação esquemáticas das possibilidades de montagem de tDCS em pacientes pós acidente vascular encefálico⁴



Fonte: o autor

Com objetivo de aumentar a atividade do hemisfério lesionado, Park e colaboradores (PARK *et al.*, 2015) aplicaram tDCS anódica/sham durante treino motor em pacientes pós AVE crônico e observaram aumento da velocidade da

⁴ Legendas: HL – hemisfério lesionado; HNL – hemisfério não lesionado; tDCS – do inglês, *transcranial direct current stimulation*.

marcha apenas para o grupo tDCS anódica. Por outro lado, Danzl e colaboradores (DANZL *et al.*, 2013) submeteram os pacientes pós AVE crônico a tDCS anódica antes de um treino robótico e não observaram diferença. Em pacientes pós AVE subagudo, Fusco *et al.*, (2014) aplicaram tDCS anódica/sham antes da fisioterapia e observaram melhora para função motora em ambos os grupos. Rocha *et al.*, (2016) aplicaram tDCS anódica antes de terapia de restrição e para a função motora, avaliada pela escala de Fugl Meyer, houve melhora em comparação ao grupo controle.

Utilizando a tDCS catódica, para reduzir a atividade do hemisfério não lesionado, antes do treino motor em pacientes pós AVE subagudo, Fusco *et al.*, (2014) não relataram nenhuma alteração na função motora. Por outro lado, Kim e Winsteins (2017) submeteram os pacientes pós AVE subagudo a tDCS catódica durante terapia ocupacional e observaram melhora para função motora em comparação ao grupo controle. Em pacientes pós AVE crônico submetidos a tDCScatódica/sham antes de terapia ocupacional foi observado melhora na função motora para ambos os grupos (NAIR *et al.*, 2011).

Objetivando no mesmo momento aumentar a atividade do hemisfério lesionado e reduzir a atividade do hemisfério não lesionado, alguns estudos tem aplicado o que se denominou de estimulação bihemisférica. Em pacientes pós AVE crônico submetidos a tDCS bihemisférica durante treino motor houve melhora na acurácia e velocidade do movimento em comparação ao grupo controle (LEFEBVRE *et al.*, 2012). Além disso, Lindenbergh *et al.*, (2010) aplicaram tDCS bihemisférica/sham, em pacientes pós AVE crônico, durante o treino motor e observaram melhora na função motora para ambos os grupos.

Adicionalmente, revisões sistemáticas e metanálises investigaram e demonstraram os efeitos da tDCS na recuperação motora e apesar de haver evidência que sugira a aplicação da tDCS nos pacientes pós AVE, ainda são necessários mais estudos uma vez que os resultados não são uniformes (BUTLER *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2015; 2016). Vários são os fatores que podem influenciar, podendo estar relacionados a estimulação e/ou características intrínsecas e extrínsecas do indivíduo. Nesse contexto, estudo recente sugeriu que deve-se

considerar que uma mesma estratégia de tratamento pode não funcionar para diferentes perfis de paciente e em diferentes momentos pós AVE, sugerindo que a estratificação de pacientes pode ser o caminho para personalizar as abordagens terapêuticas (GREFKES; WARD, 2014).

2.2.2 Fatores que interferem nos efeitos da tDCS pós AVE

Estudos recentes já demonstraram a variabilidade de resposta dos pacientes pós AVE a estas e outras intervenções. De maneira específica, as estimulações cerebrais não invasivas podem ser influenciadas por diversos fatores (RIDDING; ZIEMANN, 2010) e os pacientes apresentam variabilidade de resposta (HESSE *et al.*, 2007; MALCOLM *et al.*, 2007; TALELLI *et al.*, 2012; ROSSI *et al.*, 2013; LEON *et al.*, 2017).

Não há um consenso no que se refere aos resultados da aplicação da tDCS em pacientes pós AVE e isso pode ocorrer por diferentes razões: (i) diferenças nos parâmetros do protocolo de estimulação e no treino motor; (ii) acurácia das medidas de avaliação; (iii) momento da terapia comportamental; (iv) número de sessões; (v) características dos pacientes (SIMONETTA-MOREAU, 2014).

Em relação às características dos pacientes, algumas características intrínsecas dos pacientes podem influenciar na resposta da estimulação não invasiva, sendo a idade um desses fatores. Sabe-se que o envelhecimento provoca algumas alterações no cérebro, como redução da eficácia sináptica (MORRISON; BAXTER, 2012), mudanças no metabolismo cortical e cerebelar (DUKART *et al.*, 2013), atrofia da substância cinzenta, perda de substância branca (BOLANDZADEH *et al.*, 2012; BENNETT; MADDEN, 2014), diminuição do volume do corpo caloso (ABE *et al.*, 2002; SULLIVAN *et al.*, 2010).

Alterações eletrofisiológicas como lentificação da atividade oscilatória observada por eletroencefalograma também já foram relatadas com o envelhecimento (VLAHOU *et al.*, 2014). Adicionalmente, as alterações cerebrais, há

outras mudanças que ocorrer com envelhecimento que também podem influenciar na resposta a estimulação, como a menopausa e a consequente redução dos níveis hormonais (RIDDING; ZIEMANN, 2010). Estudo prévio já demonstrou que o estrógeno está relacionado a aumento da excitabilidade cortical (SMITH *et al.*, 2002) e na menopausa há redução dos níveis deste hormônio (MONTEIRO *et al.*, 2015).

Apesar de todas essas mudanças inerentes ao período de envelhecimento, resultados positivos com um uso das estimulações cerebrais não invasivas têm sido demonstrados (TATTI *et al.*, 2016). Entretanto, uma revisão recente traz uma importante reflexão acerca deste uso, os autores destacam que apesar dos efeitos positivos, não está claro ainda qual o tipo e dosagem da estimulação melhor para população idosa tendo em vista que respondem diferentes dos grupos mais jovens (KRAUSE; COHEN KADOSH, 2014).

Outro fator importante a se considerar é o gênero, estudos em animais já demonstraram que há diferença na plasticidade cortical entre machos e fêmeas (GALEA *et al.*, 2006). Estudo prévio relatou diferença na resposta a tDCS anódica, mostrando que as mulheres apresentavam efeito facilitatório maior (CHAIEB *et al.*, 2008), outro estudo mostrou efeito semelhante quando aplicou tDCS catódica no córtex motor (KUO *et al.*, 2006). Esses estudos sugerem que a hipótese de que a diferença na resposta as estimulações entre homens e mulheres, sendo estas mais responsivas, é relacionada às variações hormonais nestas populações e que podem justificar esses achados (RIDDING; ZIEMANN, 2010). Em relação às diferenças anatômicas, há evidências das mudanças morfológicas e estruturais do corpo caloso, por exemplo (MITCHELL *et al.*, 2003; LEONARD *et al.*, 2008).

Além de gênero e idade, há relatos referentes da influência genética na indução de plasticidade (RIDDING; ZIEMANN, 2010). Muitos estudos trazem o polimorfismo do *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) para justificar as diferentes respostas encontradas. Estudos demonstraram que diferentes alelos do BDNF (Val66Val e Val66Met) respondem de maneira diferente ao mesmo protocolo de estimulação (CHEERAN *et al.*, 2008; ANTAL *et al.*, 2010).

Adicionalmente, outros fatores como nível basal de atividade sináptica, uso de fármacos, período do dia, nível de atenção, nível prévio de condicionamento físico (RIDDING; ZIEMANN, 2010), bem como a própria expectativa com o tratamento (RABIPOUR *et al.*, 2018) podem influenciar na indução de plasticidade. Estudos já foram feitos na tentativa de compreender essa variabilidade inter e intra individual de resposta as estimulações cerebrais não invasivas (MÜLLER-DAHLHAUS *et al.*, 2008; HINDER *et al.*, 2014; LÓPEZ-ALONSO *et al.*, 2015; HORDACRE *et al.*, 2016).

De maneira específica, pode-se refletir sobre a variação nos parâmetros de estimulação, como duração da estimulação, a intensidade de corrente e o tamanho dos eletrodos como possível explicação para os diferentes resultados relacionados à tDCS (CHEW *et al.*, 2015). Adicionalmente, a montagem selecionada também varia entre os ensaios clínicos, estudo recente sugere que para pacientes subagudos e crônicos a montagem bihemisférica é mais efetiva (BOLOGNINI *et al.*, 2011; MARQUEZ *et al.*, 2015; CHHATBAR *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2016; MALERBA *et al.*, 2017). Por outro lado, em pacientes agudos, nenhuma montagem (anódica, catódica e bihemisférica) foi eficaz para melhorar a função motora (ROSSI *et al.*, 2013; DI LAZZARO *et al.*, 2014; FUSCO *et al.*, 2014), sugere-se que nessa fase a atividade do hemisfério não lesionado pode ser compensatória (JAILLARD *et al.*, 2005) e os efeitos neuromodulatórios podem ser mascarados pela recuperação espontânea (MALERBA *et al.*, 2017).

Até o presente momento, não há um critério pré estabelecido para escolha da melhor montagem nos ensaios clínicos, pacientes com diferentes perfis clínicos e demográficos são submetidos a mesma abordagem. Entretanto, modelos biofísicos que buscam compreender os efeitos da tDCS na neuroreabilitação destacam que em pacientes com boa recuperação a atividade do hemisfério lesionado tem conectividade funcional adequada, por outro lado nos pacientes com maior comprometimento o hemisfério não lesionado pode contribuir para a recuperação motora (MALERBA *et al.*, 2017). Esse conhecimento poderá guiar a escolha dos protocolos uma vez que pacientes com diferentes níveis de comprometimento motor apresentam conexões corticais distintas.

Nesse contexto, a atividade do hemisfério não lesionado sobre a recuperação motora pode desempenhar um papel importante (BRADNAM *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2013; BUETEFISCH, 2015). Entretanto, essa contribuição está relacionada com a cronicidade e gravidade da lesão (REHME *et al.*, 2012; DI PINO *et al.*, 2014a; BUETEFISCH, 2015). Sabe-se que na fase crônica ou em pacientes com comprometimento motor leve, a atividade exacerbada do hemisfério não lesionado pode ser maléfica por inibir excessivamente o hemisfério lesionado por meio da inibição inter-hemisférica. Por outro lado, em pacientes na fase aguda/subaguda ou naqueles com comprometimento mais severo, a atividade do hemisfério não lesionado tem relação positiva com a recuperação motora (BRADNAM *et al.*, 2012; BUETEFISCH, 2015). Sendo assim, para esta população, a aplicação da tDCS catódica no hemisfério não lesionado pode não ser a melhor estratégia terapêutica uma vez que pode interferir negativamente na função (KANG *et al.*, 2018).

Outro fator que tem importante influência na resposta é o tipo e local do AVE, pacientes com lesão cortical ou subcortical e de origem isquêmica ou hemorrágica apresentam reorganizações corticais distintas (LINDENBERG *et al.*, 2010; STAGG *et al.*, 2011; CARMICHAEL, 2012). Apesar de serem fatores importantes, muitos estudos incluem pacientes com AVE cortical, subcortical, isquêmico e hemorrágico dentro dos mesmos grupos o que dificulta a compreensão da influência desses fatores (DI PINO *et al.*, 2014a). Entretanto, sabe-se que as sequelas pós AVE hemorrágico, em geral, são mais severas e que por esta razão as respostas as estimulações cerebrais podem não ser satisfatórias (SIMONETTA-MOREAU, 2014).

O nível basal de comprometimento motor também é um fator considerado preditor para reabilitação de pacientes pós AVE (COUPAR *et al.*, 2012; STINEAR *et al.*, 2012). Sugere-se que o nível basal de comprometimento motor esteja relacionado com uma conectividade funcional reduzida no hemisfério lesionado e não lesionado (ZIEMANN; HALLETT, 2001). No campo da linguagem, estudo recente já demonstrou que o nível basal de comprometimento influencia a resposta dos pacientes afásicos pós AVE a tDCS (NORISE *et al.*, 2017)

Diante do que foi exposto, ainda há uma dificuldade para transpor o conhecimento científico, referente a aplicação da tDCS em paciente pós AVE, para a

prática clínica tendo em vista a variabilidade do sujeito e da doença, bem como os diferentes protocolos de tDCS. Postula-se que as características clínicas e biológicas podem prever a resposta terapêutica, sendo importante compreender quais são essas características e como elas influenciam no modelo de preditivo. Em adição, pacientes com diferentes níveis de comprometimento motor podem apresentar resposta distintas aos protocolos de tDCS. Dessa forma, a investigação dos fatores preditivos e da resposta terapêutica de pacientes com diferentes níveis de comprometimento motor e submetidos a diferentes protocolos de tDCS poderá facilitar a tomada de decisão clínica e auxiliar na implementação do uso da tDCS na prática clínica.

3 HIPÓTESES DO ESTUDO

As hipóteses dos estudos estão descritas abaixo.

3.1 HIPÓTESE DO ESTUDO 1

As características clínicas e biológicas predizem os efeitos da tDCS na recuperação motora do membro superior parético de pacientes pós AVE.

3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO 2

O grau de recuperação sensória motora do membro superior parético de pacientes pós AVE com diferentes níveis de comprometimento motor em resposta a tDCS é dependente do protocolo de tDCS.

4 OBJETIVOS

Abaixo serão apresentados os objetivos gerais e específicos dos estudos da presente tese.

4.1 OBJETIVO GERAL

4.1.1 Estudo 1

Investigar se características clínicas e biológicas podem predizer os efeitos da tDCS na recuperação motora do membro superior parético de pacientes pós AVE crônico.

4.1.2 Estudo 2

Investigar se o grau de recuperação sensória motora do membro superior parético de pacientes pós AVE com diferentes níveis de comprometimento motor é dependente do protocolo de tDCS.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Estudo 1

Verificar, sobre os efeitos da tDCS na recuperação motora do membro superior parético de pacientes pós AVE crônico, a influência dos seguintes fatores:

- a) idade;
- b) sexo;
- c) tempo de lesão;
- d) lado da lesão cerebral e;
- e) nível de comprometimento motor.

4.2.2 Estudo 2

- a) Comparar o grau de recuperação sensório motora do membro superior parético de pacientes pós AVE em pacientes com diferentes níveis de comprometimento motor é dependente do protocolo de tDCS em relação a:
 - recuperação sensório-motora do membro superior parético;
 - quantidade e qualidade da função motora do membro superior parético;
 - nível de independência funcional e;
 - percepção global de mudança.
- b) Avaliar o grau de presença de efeitos adversos referentes à tDCS.

5 MÉTODOS

5.1 ESTUDO 1

5.1.1 Desenho do estudo 1

Nesta primeira etapa foi realizado um estudo de análise de dados secundários coletados no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA).

5.1.2 População e amostra

Pacientes incluídos para análise de dados secundários atenderam aos seguintes critérios: (i) AVE crônico (≥ 6 meses) isquêmico ou hemorrágico; (ii) déficit sensorio motor de membro superior parético em decorrência do AVE; (iii) ausência de déficit cognitivo avaliado pelo Mini exame do estado mental (COCKRELL; FOLSTEIN, 2002); (iv) capaz de realizar algum movimento de punho e/ou dedos. Foram excluídos os pacientes com espasticidade >3 de acordo com escala modificada de Ashworth (BOHANNON; SMITH, 1987) ou que apresentasse contraindicação da tDCS de acordo com os critérios de segurança (NIKOLIN *et al.*, 2017; RUSSO *et al.*, 2017).

Os pacientes foram aleatoriamente randomizados para os grupos: tDCS anódica no córtex motor lesionado (1mA/13 min ou 2mA/20 min), tDCS catódica no córtex motor não lesado (1mA/9 min) ou tDCS bihemisférica (2mA/20 min). Todos os pacientes receberam 10 sessões de tDCS (3 a 5 vezes por semana) associando a fisioterapia convencional (45 minutos a 1 hora). A fisioterapia consistiu em terapia de restrição e indução do movimento, realidade virtual ou exercícios orientados para tarefas. Em todas os projetos, os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

5.1.3 Coleta de dados

Para cada paciente, foram coletados dados biológicos (idade e sexo) e clínicos (tempo pós AVE e lado da lesão cerebral, classificada em dominante ou não dominante de acordo com a dominância cerebral determinada pela dominância manual auto relatada).

Adicionalmente, o nível de comprometimento motor foi coletado por meio da seção de membro superior da escala de Fugl Meyer (EFM), esta escala possui propriedades psicométricas excelentes (MAKI *et al.*, 2006) (GLADSTONE *et al.*, 2002). São 33 itens pontuados em uma escala Likert de 0 a 2 (0 = não pode realizar; 1 = realiza parcialmente e 2 = realiza perfeitamente), dessa forma a pontuação máxima é 66 pontos e maiores escores indicam melhor função motora (MAKI *et al.*, 2006). Em pacientes pós AVE crônica, a mínima diferença clinicamente importante varia de 4.25 a 7.25 pontos (PAGE *et al.*, 2012).

A EFM foi realizada antes e após as 10 sessões terapêuticas. Pacientes e pesquisadores envolvidos na avaliação e treino motor eram cegos para a condição de estimulação.

5.1.4 Análise dos dados

Para as variáveis clínicas e biológicas foi realizada uma análise descritiva. A distribuição normal dos dados foi checada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

A ANOVA one-way foi realizada para verificar, antes das 10 sessões terapêuticas, a diferença na idade, tempo pós AVE e escores da EFM entre os 3 protocolos de tDCS. O teste t pareado foi utilizado para comparar os escores da EFM pré e pós 10 sessões para todos os pacientes. A ANOVA one way foi usado para investigar a diferença intergrupo nos escores da EFM pós tratamento. O

tamanho do efeito foi realizado (diferença de média/ diferença do desvio padrão) e considerado os valores do *Cohen's D* de 0,2 (pequeno), 0,5 (moderado) e 0,8 (grande) (COHEN, 1988).

Para analisar a influência das variáveis clínicas e biológicas na recuperação motora pós AVE foi realizada uma regressão linear múltipla. O escore da EFM pós tratamento foi considerado a variável dependente. As variáveis independentes incluídas no modelo foram aquelas identificadas previamente por terem associação com a resposta a tDCS, como idade, sexo, tempo pós AVE, lado da lesão cerebral e nível de comprometimento motor (RIDDING; ZIEMANN, 2010; TAKEUCHI *et al.*, 2012). Uma regressão considerando o modelo “*backward stepwise regression*” (critério de entrada $p \leq 0.05$; critério de remoção: $p \geq 0.10$) foi realizada para encontrar o melhor ajuste. Antes de realizar a regressão, a multicolineariedade das variáveis foram testadas (forte correlações entre as variáveis preditores, coeficiente de correlação $> 0,7$).

Um nível de significância $p \leq 0,05$ foi considerado e software SPSS versão 21.0 foi utilizado.

5.2 ESTUDO 2

5.2.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico, randomizado, *sham* controlado e duplo cego.

5.2.2 Local e período do estudo

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.

5.2.3 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do presente estudo foram elaborados de acordo com as diretrizes da resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos em concordância com a declaração de Helsinki (1964). O estudo foi aprovado 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).

Todos os pacientes participaram de forma voluntária e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE IV) antes do início dos experimentos. Através do termo, os voluntários estiveram cientes dos objetivos e procedimentos experimentais do estudo, assim como dos riscos e benefícios da sua participação e que a qualquer momento durante a realização da pesquisa poderiam retirar-se da mesma, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

5.2.4 População/Amostra

A amostra aleatória e não probabilística foi composta de pacientes com diagnóstico de AVE. Os voluntários foram recrutados da lista do laboratório, bem como de ambulatorios de serviços de referência do estado e por meio de encaminhamentos de outros centros e divulgação em mídia digital.

Para estimativa do tamanho da amostra, foi realizado um cálculo amostral utilizando um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5% através do programa G*Power 3.1.3 por meio da ANOVA one way *fixed effects*. Considerando como desfecho primário a Escala de avaliação de Fugl-Meyer, foram utilizados a média $\pm$ desvio padrão do valor pós intervenção de 5 pacientes (ver valores na tabela abaixo) para cada grupo (tDCS anódica, tDCS catódica e tDCS sham). Considerando uma análise entre os estratos (leve-moderado e severo), o número amostral foi de 12 pacientes por grupo. Para o caso de análise dentro de cada estrato, o número amostral foi de 9 pacientes por grupo.

Tabela 1 - Valores utilizados para o cálculo amostral (média $\pm$ desvio padrão)

Leve-moderado			Severo		
Anódica	Catódica	Sham	Anódica	Catódica	Sham
49 $\pm$ 3.8	53 $\pm$ 10.3	53.2 $\pm$ 5.7	17.4 $\pm$ 11	14.4 $\pm$ 3	14.2 $\pm$ 4

Fonte: Autora

5.2.5 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo pacientes pós-AVE de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com no mínimo 3 meses pós ictus, com presença de sequelas sensório-motoras em membro superior parético e com ausência de déficit cognitivo grave avaliado pelo escore mínimo de 18 pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (COCKRELL; FOLSTEIN, 2002).

Foram excluídos os pacientes que apresentem qualquer contra indicação para aplicação das estimulações cerebrais não invasivas (NITSCHKE *et al.*, 2008; ROSSI *et al.*, 2009), bem como aqueles que apresentem algum distúrbio psiquiátrico e/ou estivessem em tratamento fisioterapêutico em outro local. Adicionalmente, os

pacientes que tivessem realizado aplicação de toxina botulínica nos últimos 6 meses ou alterado medicação nos últimos 3 meses também foram excluídos. Os critérios de descontinuidade adotados foram: (i) mais de 2 faltas consecutivas ou não; (ii) instabilidade hemodinâmica durante o estudo.

5.2.8 Delineamento metodológico

Todos os pacientes realizaram duas triagens, sendo a primeira via telefone na qual se checava os principais critérios de elegibilidade e posteriormente uma triagem presencial para realização do MEEM e verificação dos demais critérios de elegibilidade.

Após serem incluídos no estudo, os pacientes realizaram uma avaliação de todos os desfechos antes do início das sessões (avaliação basal). Posteriormente, os pacientes foram estratificados de acordo com o nível de comprometimento motor avaliado pela escala de Fugl-Meyer considerando os estratos sugeridos pelo estudo de Woodbury et al., 2013, nos seguintes estratos:

a) Estrato leve a moderado – escore > 19 pontos.

b) Estrato grave - escore < 19 pontos.

Em casos de dúvida, o item “flexão de ombro a 90° com cotovelo estendido” era considerado para diferenciar os pacientes com comprometimento motor severo e moderado. Caso o paciente pontuasse 0 no item era classificado como severo e em caso da pontuação ser de 1, classificada como moderado.

Posteriormente, em cada estrato, os pacientes foram randomizados nos grupos:

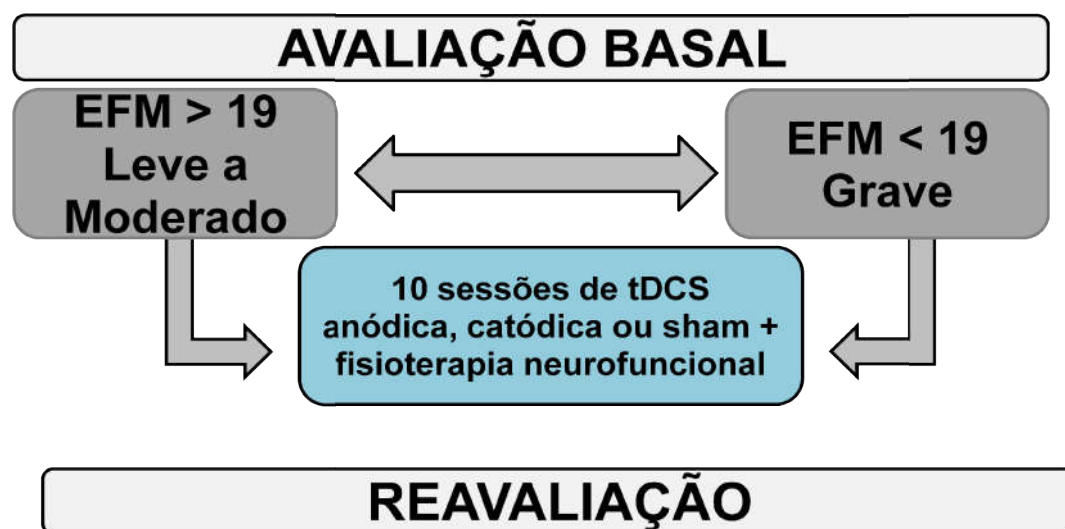
a) Grupo tDCS anódica - submetido à tDCS anódica no hemisfério lesionado;

b) Grupo tDCS catódica - submetido à tDCS catódica no hemisfério não lesionado e;

c) Grupo tDCS sham - submetido à tDCS *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 e, então, 45 minutos de fisioterapia neurofuncional. Antes e após as 10 sessões terapêuticas, todos os desfechos foram avaliados (Figura 5).

Figura 5 - Delineamento metodológico do estudo⁵



Fonte: o autor

5.2.9 Procedimentos experimentais

5.2.7.1 Randomização, sigilo de alocação e cegamento

Para preservar o sigilo de alocação, a randomização dos pacientes foi realizada por um pesquisador externo que não esteve envolvido em nenhuma das

⁵ Legendas: EFM – escala de Fugl Meyer; tDCS – *transcranial direct current stimulation*.

etapas do estudo, a partir de sequência numérica aleatória gerada pelo site www.randomization.com.

Ao longo das sessões terapêuticas, uma segunda pesquisadora que não esteve envolvida nos procedimentos experimentais ou avaliações foi responsável por aplicar a tDCS (real ou *sham*). A randomização foi anotada em papel guardado em envelope lacrado e opaco, sendo mantido o mascaramento. Dessa forma, nem o paciente nem as pesquisadoras envolvidas nas avaliações ou aplicação do protocolo de fisioterapia neurofuncional tinham acesso à alocação dos participantes, o que caracterizou o estudo como duplo cego.

5.2.7.2 Sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua

Uma corrente elétrica contínua foi aplicada através de eletrodos de superfície por meio de um eletroestimulador (Neuroconn - Alemanha). Os eletrodos utilizados nos experimentos foram compostos por borracha condutora de eletricidade, foram envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico e tinha dimensão de 35cm².

Durante a sessão de tDCS, os pacientes foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Os parâmetros de estimulação usados foram: intensidade de 2 mA e duração de 20 minutos (NITSCHKE *et al.*, 2003). O sistema 10-20 de posicionamento foi utilizado para determinar o posicionamento dos eletrodos. Na tDCS anódica, o anodo foi posicionado sobre o córtex motor primário do hemisfério lesionado, C3 ou C4 de acordo com o sistema internacional 10x20 e o catodo sobre a região supraorbitária contralateral. Para a tDCS catódica, o catodo foi posicionado sobre o córtex motor primário do hemisfério não lesionado (C3 ou C4) e o anodo sobre a região supraorbitária contralateral. Na estimulação fictícia (*sham*) foi utilizada a mesma montagem da tDCS anódica e aplicada de modo que fosse percebida pelo voluntário como a estimulação ativa. Assim, durante as sessões de tDCS *sham* foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de tDCS real, no entanto, o aparelho de estimulação foi desligado 30 segundos após o início

da estimulação (NITSCHKE *et al.*, 2008). Ao final, os pacientes foram questionados sobre a presença de efeitos adversos por meio de um questionário estruturado (BRUNONI *et al.*, 2011).

5.2.7.3 Protocolo da fisioterapia neurofuncional

Todos os pacientes foram submetidos a um programa de fisioterapia neurofuncional após a estimulação cerebral não invasiva, com tempo ativo de terapia de 45 minutos. A fisioterapeuta responsável estabeleceu objetivos de acordo com a queixa principal de cada paciente e dados da avaliação. Foram realizados exercícios com diferentes níveis de dificuldade, considerando princípios da teoria de aprendizagem motora, obedecendo aos princípios da neuroplasticidade e com base na evidência científica disponível (KLEIM; JONES, 2008; VEERBEEK *et al.*, 2014).

Previamente ao estudo, todas as fisioterapeutas realizam um treinamento para execução e padronização dos exercícios. Adicionalmente, a fisioterapeuta responsável pela fisioterapia neurofuncional não tinha envolvimento com a aplicação da tDCS, de forma a evitar o viés de condução.

5.2.8 Avaliação

Para caracterização da amostra, antes das sessões experimentais, foram coletados dados antropométricos, demográficos e clínicos.

A avaliação da função motora foi realizada utilizando os testes e medidas descritos abaixo, nos seguintes momentos: (i) avaliação basal – antes das 10 sessões terapêuticas; (ii) reavaliação – após as 10 sessões terapêuticas.

a) **Escala de avaliação de Fugl-Meyer (EFM)** - esta escala é dividida em seções que avaliam a amplitude de movimento e dor (Seção I), sensibilidade

(Seção II), função motora das extremidades superior e inferior (Seções III e V), coordenação e velocidade dos membros superiores e inferiores (seção IV e VI), além do equilíbrio (Seção VII). Para análise, foram considerados neste estudo, apenas o somatório das seções III e IV da extremidade superior parética. Os dados foram pontuados 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).

b) **Motor activity log - 30** - contém 30 perguntas que abordam atividades da vida diária e possui uma escala quantitativa e outra qualitativa. Ambas as escalas possuem pontuação que varia de 0-5, sendo na escala. A pontuação total da MAL-30 corresponde ao cálculo da média para cada escala, sendo que quanto maior a média, melhor a quantidade e qualidade do uso do membro superior parético (SALIBA et al., 2011a; SALIBA et al., 2011b).

c) **Medida de independência funcional** – esta escala busca verificar o nível de independência funcional do paciente nas suas atividades do cotidiano através de diferentes aspectos: cuidados pessoais, controle esfincteriano, mobilidade, locomoção, comunicação e conhecimento social. Cada item é pontuado de 1 a 7 e a pontuação total permite a seguinte classificação: nível de dependência completa (18 a 45 pontos), independência moderada (46 a 99 pontos) e independência completa (100 a 126 pontos). (RIBERTO et al., 2016).

Adicionalmente a estas medidas, na reavaliação, os pacientes responderam a escala de percepção global de mudança que contém 7 itens e o paciente deveria escolher apenas um de acordo com a sua percepção de mudança após o tratamento (DOMINGUES; CRUZ, 2011).

5.2.9 Processamento e análise dos dados

Inicialmente, uma análise descritiva foi realizada para caracterizar a amostra. Para isso, medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) foram utilizadas para as variáveis contínuas e medidas de frequência para as variáveis categóricas. Posteriormente, para avaliar diferenças entre os grupos na distribuição de características dos pacientes na avaliação pré-intervenção, ANOVA *one way* e teste qui quadrado foram utilizados para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente.

O teste de Komolgorov Sminorv foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis analisadas. Para a EFM e MIF, foi realizada, para cada estrato de comprometimento motor, uma ANOVA de medidas repetidas (2x3) considerando como fator intra-sujeitos, o tempo (antes e após 10 sessões) e inter-sujeitos, o grupo (tDCS anódica, catódica ou sham). Teste *t* pareado foi utilizado para analisar diferenças intra-grupo. Adicionalmente, a esfericidade foi verificada pelo teste de *Mauchly's* e corrigida por Greenhouse-Geisser quando necessário. Para a MAL-30, o teste de Wilcoxon foi realizado para comparação intragrupo e o Kruskal-Wallis para análise intergrupo. O teste qui quadrado também foi usado para verificar a diferença entre os grupos em relação da escala de percepção global de mudança.

Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico para as ciências sociais (SPSS versão 18.0). O tamanho do efeito (diferença média padronizada) foi determinado usando o “d” de Cohen no RevMan 5.3. Valores de 0,2 a 0,5 foram considerados pequenos, entre 0,5 a 0,8, moderadores e maiores que 0,8, grande (COHEN, 1988). Foi realizada análise por intenção de tratar considerando o dado da última avaliação. Para todas as análises, um nível de significância $p \leq 0,05$ foi considerado e software SPSS versão 18.0 foi utilizado.

6 RESULTADOS

Os resultados do primeiro estudo da tese estão apresentados em formato de artigo original intitulado *“Baseline motor impairment predicts transcranial direct current stimulation-induced improvement in patients with chronic stroke”* submetido à revista *American Journal of physical medicine and rehabilitation*, qualis B1 para Medicina II (Apêndice B).

Os resultados do segundo estudo da tese estão apresentados em formato de artigo original intitulado: *“Motor impairment as biomarker of transcranial direct current stimulation protocols-dependent response in stroke patients”* e será enviado a revista *Neurorehabilitation and neural repair*, qualis A1 para Medicina II (Apêndice C).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os achados do estudo 1 da presente tese demonstraram que o comprometimento motor é um fator preditivo para recuperação motora após a tDCS. Em adição, o estudo 2 sugeriu que o comprometimento motor poderia ser uma guia para escolha do protocolo de tDCS. A tDCS anódica promove a recuperação sensório-motora e parece ser a primeira opção de protocolo para recuperação pós-AVC para comprometimento motor leve/moderado. Para o comprometimento motor grave, a tDCS catódica promoveu a recuperação sensório-motora. Considera-se que os presentes achados poderiam contribuir para o conhecimento sobre fatores que modulam a resposta comportamental à tDCS. Uma vez que a heterogeneidade na população de AVE é grande, os resultados fornecem uma visão mais aprofundada de como as características intrínsecas à doença pode influenciar à resposta terapêutica da estimulação cerebral não invasiva.

Como perspectivas futuras, é importante investigar a relação do comprometimento motor com o nível de atividade cortical dos hemisférios lesionado e não lesionado. Ademais, futuros ensaios clínicos devem considerar outras covariáveis que também podem influenciar na resposta dos pacientes, como tamanho e local da lesão. Compreender os fatores que interferem na variabilidade de resposta dos pacientes a tDCS é clinicamente relevante uma vez que as técnicas de neuromodulação vem sendo amplamente investigadas e utilizadas na prática clínica. Dessa forma, o desenvolvimento de um modelo mais específico pode auxiliar na translação do conhecimento da neuromodulação em pacientes pós-AVE para o nível clínico. Além do comprometimento motor, outras medidas (por exemplo, medidas neurofisiológicas) e fatores devem ser considerados.

REFERÊNCIAS

- ABE, O. *et al.* Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. **Neurobiology of aging**. v. 23, n. 3, pp. 433-441, 2002.
- ADEYEMO, B. O. *et al.* Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. **Frontiers in Psychiatry**. v. 3, n. 88, s.p., 2012.
- AGARWAL, S. *et al.* Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. v. 90, n. 1, pp. 47-57, 2019.
- ANDRADE, S. M. *et al.* Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke. **Neurological research**. v. 39, n. 12, pp. 1037-1043, 2017.
- ANTAL, A. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. **Brain stimulation**. v. 3, n. 4, pp. 230-237, 2010.
- BALTAR, A. *et al.* Evidence of the homeostatic regulation with the combination of transcranial direct current stimulation and physical activity. **American journal of physical medicine & rehabilitation**. v. 97, n. 10, pp. 727-733, 2018.
- BENNETT, I. J.; MADDEN, D. J. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. **Neuroscience**. v. 276, s.n., pp. 187-205, 2014.
- BIERNASKIE, J. *et al.* Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats. **European Journal of Neuroscience**. v. 21, n. 4, pp. 989-999, 2005.
- BLEYENHEUFT, Y.; GORDON, A. M. Precision grip in congenital and acquired hemiparesis: similarities in impairments and implications for neurorehabilitation. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 8, s.n., pp. 459, 2014.
- BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIND, M. S. Stroke risk factors, genetics, and prevention. **Circulation research**. v. 120, n. 3, pp. 472-495, 2017.
- BOHANNON, R. W.; SMITH, M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. **Physical therapy**. v. 67, n. 2, pp. 206-207, 1987.
- BOLANDZADEH, N. *et al.* The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. **BMC neurology**. v. 12, n. 1, pp. 126, 2012.

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

_____. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. **Cerebral Cortex**. v. 22, n. 11, pp. 2662-2671, 2012.

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

BRUNONI, A. R. *et al.* A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. v. 14, n. 8, pp. 1133-1145, 2011.

BUETEFISCH, C. M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. **Frontiers in neurology**. v. 6, s.n., s.p., 2015.

BUMA, F.; KWAKKEL, G.; RAMSEY, N. Understanding upper limb recovery after stroke. **Restorative neurology and neuroscience**. v. 31, n. 6, pp. 707-722, 2013.

BUTLER, A. J. *et al.* A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. **Journal of Hand Therapy**. v. 26, n. 2, pp. 162-171, 2013.

CANEDA, M. A. G. D. *et al.* Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. v. 64, n. 3-A, pp. 690-697, 2006.

CARMICHAEL, S. T. Brain excitability in stroke: the yin and yang of stroke progression. **Archives of neurology**. v. 69, n. 2, pp. 161-167, 2012.

CHAIIEB, L.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. **Visual neuroscience**. v. 25, n. 1, pp. 77-81, 2008.

CHEERAN, B. *et al.* A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. **The Journal of physiology**. v. 586, n. 23, pp. 5717-5725, 2008.

CHEW, T.; HO, K. A.; LOO, C. K. Inter-and intra-individual variability in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) at varying current intensities. **Brain stimulation**. v. 8, n. 6, pp. 1130-1137, 2015.

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

CHISARI, C. Bottom-up or top-down approach? Understanding the way to reach the milestone of recovery in stroke. **International Journal of Neurorehabilitation**. v. 2, s. n., s. p., 2015.

CHOLLET, F. *et al.* The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. **Annals of neurology**. v. 29, n. 1, pp. 63-71, 1991.

_____. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet Neurology**. v. 10, n. 2, pp. 123-130, 2011.

CHOPP, M.; ZHANG, Z. G.; JIANG, Q. Neurogenesis, angiogenesis, and MRI indices of functional recovery from stroke. **Stroke**. v. 38, n. 2, pp. 827-831, 2007.

CLARKE, D. J.; FORSTER, A. Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team. **Journal of multidisciplinary healthcare**. v. 8, s.n., pp. 433-442, 2015.

COCKRELL, J. R.; FOLSTEIN, M. F. Mini-mental state examination. **Principles and practice of geriatric psychiatry**. s. v., s. n., pp. 140-141, 2002.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. Hillsdale: Erlbaum, 1988.

COSTA-RIBEIRO, A. *et al.* Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial. **Developmental neurorehabilitation**. v. 20, n. 3, pp. 121-128, 2017.

COUPAR, F. *et al.* Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. **Clinical rehabilitation**. v. 26, n. 4, pp. 291-313, 2012.

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

DANZL, M. M. *et al.* Brain stimulation paired with novel locomotor training with robotic gait orthosis in chronic stroke: a feasibility study. **NeuroRehabilitation**. v. 33, n. 1, pp. 67-76, 2013.

DI LAZZARO, V. *et al.* Immediate and late modulation of interhemispheric imbalance with bilateral transcranial direct current stimulation in acute stroke. **Brain stimulation**. v. 7, n. 6, pp. 841-848, 2014.

DI PINO, G. *et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. **Nature Reviews Neurology**. v. 10, n. 10, pp. 597, 2014a.

_____. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. **Nature Reviews Neurology**. v. 10, n. 10, pp. 597-608, 2014b.

DOBKIN, B. H. Rehabilitation after stroke. **New England Journal of Medicine**. v. 352, n. 16, pp. 1677-1684, 2005.

DOMINGUES, L.; CRUZ, E. Adaptação cultural e contributo para a validação da escala *Patient Global Impression of Change*. **Ifisionline**. v. 2, n. 1, pp. 31-37, 2011.

DUKART, J. *et al.* Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. **NeuroImage: Clinical**. v. 3, s. n., pp. 84-94, 2013.

ELSNER, B. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Library**. v. 3, s. n., s. p., 2016.

FARIA-FORTINI, I. *et al.* Upper extremity function in stroke subjects: relationships between the international classification of functioning, disability, and health domains. **Journal of Hand Therapy**. v. 24, n. 3, pp. 257-265, 2011.

FUENTES, M. A. *et al.* Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Paradigm for Upper Limb Rehabilitation in Individuals with Restricted Movements. A Feasibility Study with a Chronic Stroke Survivor with Severe Hemiparesis. **Journal of medical systems**. v. 42, n. 5, pp. 87, 2018.

FUSCO, A. *et al.* The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. **BioMed Research International**. v. 2014, s. n., s. p., 2014.

GALEA, L. A. *et al.* Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. **Hippocampus**. v. 16, n. 3, pp. 225-232, 2006.

GALVÃO, S. C. B. *et al.* Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. **Archives of physical medicine and rehabilitation**. v. 95, n. 2, pp. 222-229, 2014.

GLADSTONE, D. J.; DANELLS, C. J.; BLACK, S. E. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabilitation and neural repair**. v. 16, n. 3, pp. 232-240, 2002.

GOUVEIA, C. A. *et al.* Análise de resultados clínicos de pacientes tratados com trombólise venosa no acidente vascular cerebral isquêmico agudo, com início dos sintomas há menos de três horas estendido até 4, 5 horas. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 45, n. 1, pp. 5-11, 2009.

GREFKES, C.; WARD, N. S. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? **The Neuroscientist**. v. 20, n. 1, pp. 56-70, 2014.

GRIMSHAW, J.; ECCLES, M.; RUSSELL, I. Developing clinically valid practice guidelines. **Journal of evaluation in clinical practice**. v. 1, n. 1, pp. 37-48, 1995.

GROL, R.; GRIMSHAW, J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. **The Lancet**. v. 362, n. 9391, pp. 1225-1230, 2003.

HARRIS-LOVE, M. L.; HARRINGTON, R. M. Non-invasive brain stimulation to enhance upper limb motor practice poststroke: A model for selection of cortical site. **Frontiers in neurology**. v. 8, s. n., s. p., 2017.

HARRIS, S. R.; WINSTEIN, C. J. The Past, Present, and Future of Neurorehabilitation: from NUSTEP Through IV STEP and Beyond. **Pediatric Physical Therapy**. v. 29, s. n., pp. 2-9, 2017.

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, s. n., s. p., 2016.

HESSE, S. *et al.* Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. **Restorative neurology and neuroscience**. v. 25, n. 1, pp. 9-15, 2007.

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, pp. 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, pp. 588-595, 2016.

HUNTER, J. V. Magnetic resonance imaging in pediatric stroke. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**. v. 13, n. 1, pp. 23-38, 2002.

ILIĆ, N. V. *et al.* Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. **Restorative neurology and neuroscience**. v. 34, n. 6, pp. 935-945, 2016.

JAESCHKE, R.; SINGER, J.; GUYATT, G. H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. **Controlled clinical trials**. v. 10, n. 4, pp. 407-415, 1989.

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

JANG, S. H. *et al.* The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: an fMRI study. **Neuroscience letters**. v. 460, n. 2, pp. 117-120, 2009.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v. 10, s. n., pp. 370-375, 1958.

JIN, J.-F. *et al.* Prediction of motor recovery after ischemic stroke using diffusion tensor imaging: A meta-analysis. **World Journal of Emergency Medicine**. v. 8, n. 2, pp. 99, 2017.

JÖNSSON, A.C. *et al.* Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 77, n. 5, pp. 590-595, 2006.

_____. Non-invasive brain stimulation improves paretic limb force production: a systematic review and meta-analysis. **Brain stimulation**. v. 9, n. 5, pp. 662-670, 2016.

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, pp. 345-355, 2015.

KANG, N.; WEINGART, A.; CAURAUGH, J. H. Transcranial direct current stimulation and suppression of contralesional primary motor cortex post-stroke: a systematic review and meta-analysis. **Brain injury**. s. v., s. n., pp. 1-8, 2018.

KAYA, T. *et al.* Inter-rater reliability of the Modified Ashworth Scale and modified Modified Ashworth Scale in assessing poststroke elbow flexor spasticity. **International journal of rehabilitation research**. v. 34, n. 1, pp. 59-64, 2011.

KIMBERLEY, T. J. *et al.* Stepping Up to Rethink the Future of Rehabilitation: IV STEP Considerations and Inspirations. **Pediatric Physical Therapy**. v. 29, n. 3, pp. 76-85, 2017.

KIM, B.; WINSTEIN, C. Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery? A systematic review. **Neurorehabilitation and neural repair**. v. 31, n. 1, pp. 3-24, 2017.

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**. v. 51, n. 1, pp. 225-239, 2008.

KLOMJA, W. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update. **Annals of physical and rehabilitation medicine**. v. 58, n. 4, pp. 220-224, 2015.

KOCH, P. J.; HUMMEL, F. C. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke. **Current opinion in neurology**. v. 30, n. 4, pp. 388-397, 2017.

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

KRAUSE, B.; COHEN KADOSH, R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. **Frontiers in systems neuroscience**. v. 8, s. n., s. p., 2014.

KUO, M. F.; NITSCHKE, M. A. Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. **Neuroscience bulletin**. v. 31, n. 2, pp. 198-206, 2015.

KUO, M. F.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. **Neuroreport**. v. 17, n. 16, pp. 1703-1707, 2006.

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

KWON, Y. H. *et al.* Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. **Neuroscience letters**. v. 435, n. 1, pp. 56-59, 2008.

LAAKSO, I. *et al.* Variability in TDCS electric fields: effects of electrode size and configuration. *In: GENERAL ASSEMBLY AND SCIENTIFIC SYMPOSIUM OF THE INTERNATIONAL UNION OF RADIO SCIENCE*, 32., 2017, Montreal. **Anais...** Montreal: IEEE, 2017, pp. 1-4.

LANG, C. E. *et al.* Estimating minimal clinically important differences of upper-extremity measures early after stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**. v. 89, n. 9, pp. 1693-1700, 2008.

LANGHORNE, P.; BERNHARDT, J.; KWAKKEL, G. Stroke rehabilitation. **The Lancet**. v. 377, n. 9778, pp. 1693-1702, 2011.

LANGHORNE, P.; LEGG, L. Evidence behind stroke rehabilitation. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 74, n. 4, pp. 18-21, 2003.

LAWRENCE, E. S. *et al.* Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. **Stroke**. v. 32, n. 6, pp. 1279-1284, 2001.

LEFEBVRE, S. *et al.* Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients. **Frontiers in human neuroscience**. v. 6, s. n., s. p., 2012.

LEONARD, C. M. *et al.* Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. **Cerebral Cortex**. v. 18, n. 12, pp. 2920-2931, 2008.

LEON, D. *et al.* tDCS does not enhance the effects of robot-assisted gait training in patient with subacute stroke. **Restorative neurology and neuroscience**. v. 35, n. 4, pp. 377-384, 2017.

LEVIN, M. F. Should stereotypic movement synergies in hemiparetic patients be considered adaptive? **Behavioral and Brain Sciences**. v. 19, n. 1, pp. 79-80, 1996.

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

_____. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. **Journal of Neuroscience**. v. 33, n. 21, pp. 9176-9183, 2013.

_____. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. **Human brain mapping**. v. 33, n. 5, pp. 1040-1051, 2012.

LI, S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. **Frontiers in Neurology**. v. 8, s. n., s. p., 2017.

LÓPEZ-ALONSO, V. *et al.* Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. **Clinical neurophysiology**. v. 126, n. 12, pp. 2342-2347, 2015.

LOUBINOX, I. *et al.* Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. **Neuroimage**. v. 20, n. 4, pp. 2166-2180, 2003.

LÜDEMANN-PODUBECKÁ, J.; NOWAK, D. A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 69, s. n., pp. 239-251, 2016.

MAKI, T. *et al.* Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. **Revista Brasil fisioterapia**. v. 10, n. 2, pp. 177-83, 2006.

MALCOLM, M. P. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. **American journal of physical medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists**. v. 86, n. 9, pp. 707-715, 2007.

MALERBA, P. *et al.* Using Biophysical Models to Understand the effect of tDCs on neurorehabilitation: searching for optimal Covariates to enhance poststroke recovery. **Frontiers in neurology**. v. 8, s. n., s. d., 2017.

MANG, C. S. *et al.* Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. **Physical therapy**. v. 93, n. 12, pp. 1707-1716, 2013.

MARQUEZ, J. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. **International Journal of Stroke**. v. 10, n. 3, pp. 306-316, 2015.

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

MICHAELSEN, S. M. *et al.* Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. **Stroke**. v. 32, n. 8, pp. 1875-1883, 2001.

MITCHELL, T. N. *et al.* Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. **American Journal of Neuroradiology**. v. 24, n. 3, pp. 410-418, 2003.

MONTEIRO, M. G. *et al.* Influência do gênero, fases do ciclo menstrual e uso de anticoncepcional na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**. v. 5, n. 3, pp. 191-201, 2015.

MORAES, D. D. **O rebelde do traço: a vida de Henfil**. Rio de Janeiro: José Olympio, 1996.

MORRISON, J. H.; BAXTER, M. G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 13, n. 4, pp. 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, pp. 467-475, 2008.

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

NASSERI, P.; NITSCHKE, M. A.; EKHTIARI, H. A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 9, s. n., s. p., 54, 2015.

NETZ, J.; LAMMERS, T.; HÖMBERG, V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. **Brain**. v. 120, n. 9, pp. 1579-1586, 1997.

NIJLAND, R. H. *et al.* Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery. **Stroke**. v. 41, n. 4, pp. 745-750, 2010.

NIKOLIN, S. *et al.* Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review. **Brain stimulation**. v. 11, n. 2, pp. 278-288, 2017.

_____. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Supplements to Clinical Neurophysiology**. v. 56, s. n., pp. 255-76, 2003.

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

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**. v. 57, n. 10, pp. 1899-1901, 2001.

NORISE, C.; SACCHETTI, D.; HAMILTON, R. Transcranial Direct Current Stimulation in Post-stroke Chronic Aphasia: the Impact of Baseline Severity and Task

Specificity in a Pilot Sample. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 11, s. n., s. p., 2017.

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, pp. 641-656, 2009.

O'SHEA, J. *et al.* Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. **Neuroimage**. v. 85, n. 3, pp. 924-933, 2014.

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, pp. 791-798, 2012.

PANDIAN, S.; ARYA, K. N. Stroke-related motor outcome measures: do they quantify the neurophysiological aspects of upper extremity recovery? **Journal of Bodywork and Movement Therapies**. v. 18, n. 3, pp. 412-423, 2014.

PANDYAN, A. *et al.* A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. **Clinical Rehabilitation**. v. 13, n. 5, pp. 373-383, 1999.

PAOLUCCI, S. *et al.* Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation? a matched comparison. **Stroke**. v. 37, n. 12, pp. 2989-2994, 2006.

PARK, S. D.; KIM, J. Y.; SONG, H. S. Effect of application of transcranial direct current stimulation during task-related training on gait ability of patients with stroke. **Journal of Physical Therapy Science**. v. 27, n. 3, pp. 623-625, 2015.

PELLEGRINI, M.; ZOGHI, M.; JABERZADEH, S. Cluster analysis and subgrouping to investigate inter-individual variability to non-invasive brain stimulation: a systematic review. **Reviews in the Neurosciences**. v. 29, n. 6, pp. 675-697, 2018.

PLOW, E. B. *et al.* Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke: a critical appraisal. **Stroke**. v. 40, n. 5, pp. 1926-1931, 2009.

_____. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke. **Neural Plasticity**. v. 2016, s. n., s. p., 2016.

PRABHAKARAN, S. *et al.* Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair**. v. 22, n. 1, pp. 64-71, 2008.

PRIORI, A. *et al.* Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**. v. 9, n. 10, pp. 2257-2260, 1998.

RABIPOUR, S. *et al.* Expectations may influence the effects of transcranial direct current stimulation. **bioRxiv**. v. 119., s. n., pp. 524-534, 2018.

REHME, A. K. *et al.* Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. **Neuroimage**. v. 59, n. 3, pp. 2771-2782, 2012.

RIBERTO, M. *et al.* Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta fisiátrica**. v. 11, n. 2, pp. 72-76, 2016.

RICKARDS, T. *et al.* Diffusion tensor imaging study of the response to constraint-induced movement therapy of children with hemiparetic cerebral palsy and adults with chronic stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 95, n. 3, pp. 506-514, 2014.

RIDDING, M.; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **The Journal of Physiology**. v. 588, n. 13, pp. 2291-2304, 2010.

ROCHA, S. *et al.* Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: a pilot randomized controlled trial. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 349, n. 1-2, pp. 33-39, 2015.

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

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

_____. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. **European Journal of Neurology**. v. 20, n. 1, pp. 202-204, 2013.

RUSSO, C. *et al.* Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. **Neuromodulation**. v. 20, n. 3, pp. 215-222, 2017.

SACKLEY, C. *et al.* The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. **Stroke**. v. 39, n. 12, pp. 3329-3334, 2008.

SALIBA, V. A. *et al.* Adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da versão brasileira do instrumento *Motor Activity Log*. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 30, n. 3, pp. 262-71, 2011a.

SANTISTEBAN, L. *et al.* Upper limb outcome measures used in stroke rehabilitation studies: a systematic literature review. **PLOS ONE**. v. 11, n. 5, s. p., 2016.

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

SEO, H. G. *et al.* Robotic-assisted gait training combined with transcranial direct current stimulation in chronic stroke patients: a pilot double-blind, randomized controlled trial. **Restorative Neurology and Neuroscience**. v. 35, n. 5, pp. 527-536, 2017.

SHERMAN, S. M.; SPEAR, P. D. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. **Physiological Reviews**. v. 62, n. 2, pp. 738-855, 1982.

SIMONETTA-MOREAU, M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**. v. 57, n. 8, pp. 530-542, 2014.

SLOAN, R. *et al.* Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. **International Journal of Rehabilitation Research**. v. 15, n. 2, pp. 158-161, 1992.

SMITH, M. J. *et al.* Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. **Annals of Neurology**. v. 51, n. 5, pp. 599-603, 2002.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. **The Journal of ECT**. v. 34, n. 3, pp. 144-152, 2018.

STAGG, C. J. *et al.* Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. **Brain**. v. 135, n. 1, pp. 276-284, 2011.

STINEAR, C. M. *et al.* The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. **Brain**. v. 135, n. 8, pp. 2527-2535, 2012.

STINEAR, C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. **The Lancet Neurology**. v. 16, n. 10, pp. 826-836, 2017.

SULLIVAN, E. V.; ROHLFING, T.; PFEFFERBAUM, A. Longitudinal study of callosal microstructure in the normal adult aging brain using quantitative DTI fiber tracking. **Developmental Neuropsychology**. v. 35, n. 3, pp. 233-256, 2010.

TAKEUCHI, N.; IZUMI, S.I. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. **Neural Plasticity**. v. 2012, s. n., s. p., 2012a.

_____. Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. **Stroke Research and Treatment**. v. 2012, s. n., s. p., 2012b.

TAKEUCHI, N.; OOUCHIDA, Y.; IZUMI, S. I. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. **Neural Plasticity**. v. 2012, s. n., s. p., 2012.

TALELLI, P. *et al.* Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. **Neurorehabilitation and Neural Repair**. v. 26, n. 8, pp. 976-987, 2012.

TATTI, E. *et al.* Non-invasive brain stimulation of the aging brain: state of the art and future perspectives. **Ageing Research Reviews**. v. 29, s. n., pp. 66-89, 2016.

TEIXEIRA, L. F.; OLNEY, S. J.; BROUWER, B. Mecanismos e medidas de espasticidade. **Fisioterapia e Pesquisa**. v. 5, n. 1, pp. 4-19, 1998.

TOMBARI, D. *et al.* A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. **Neuroimage**. v. 23, n. 3, pp. 827-839, 2004.

VALIENGO, L. C. *et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. v. 80, s. n., pp. 170-175, 2016.

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, s. p., 2014.

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

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

VLAHOU, E. L. *et al.* Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. **Scientific Reports**. v. 4, s. n., s. p., 2014.

WADE, D. *et al.* The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 46, n. 6, pp. 521-524, 1983.

WARD, N. S. *et al.* Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. **Brain**. v. 126, n. 11, pp. 2476-2496, 2003.

WARD, N. S.; COHEN, L. G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. **Archives of Neurology**. v. 61, n. 12, pp. 1844-1848, 2004.

WARD, N. S. **Non-invasive brain stimulation for stroke recovery**: ready for the big time? Londres, BMJ, 2016.

WEILLER, C. *et al.* Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. **Annals of Neurology**. v. 31, n. 5, pp. 463-472, 1992.

WIETHOFF, S.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. **Brain Stimulation**. v. 7, n. 3, pp. 468-475, 2014.

WINSTEIN, C. J. *et al.* Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. **Stroke**. v. 47, n. 6, pp. 98-169, 2016.

WOODBURY, M. L. *et al.* Rasch analysis staging methodology to classify upper extremity movement impairment after stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 94, n. 8, pp. 1527-1533, 2013.

WÖRSCHING, J. *et al.* Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) of the prefrontal cortex-correlation or causality in stimulation-mediated effects? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 69, s. n., pp. 333-356, 2016.

WU, D. *et al.* Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 94, n. 1, pp. 1-8, 2013.

YEKUTIEL, M. **Sensory re-education of the hand after stroke**. Nova jersey: Wiley, 2000.

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, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor 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: cepcps@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 – ARTIGO ORIGINAL 1

Title: Baseline motor impairment predicts transcranial direct current stimulation-induced improvement in patients with chronic stroke

Authors: Adriana Baltar¹, Daniele Piscitelli², Déborah Marques¹, Livia Shirahige¹, Kátia Monte-Silva¹

Affiliations:

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

² School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada

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.silvakk@gmail.com.

Declaration of interest statement

The authors report no conflicts of interest

Funding

No funding

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) can enhance the effect of conventional therapies in post-stroke neuro-rehabilitation. Being able to predict an individual's potential for tDCS-induced recovery may permit rehabilitation providers to make rational decisions about who will be a good candidate for tDCS therapy. We investigate the clinical and biological characteristics which might predict tDCS effects on upper limb motor recovery in chronic stroke patients. A cohort of 44 chronic stroke patients underwent to 10 sessions of tDCS plus physical therapy. Sensorimotor function of the upper limb was assessed by means of the upper extremity section of the Fugl-Meyer Scale (UE-FM), before and after treatment. A backward stepwise regression was used to assess the effect of age, sex, time since stroke, brain lesion side and level of motor function on UE-FM improvement after treatment. Following the intervention, UE-FM significantly improved ($p < 0.05$) and the magnitude of the change was clinically important (mean 5.9 points, 95% CI: 4.7 – 7.5). Baseline level of UE-FM was the only significant predictor ($R^2 = 0.83$, $\beta = 0.90$, $p < 0.01$) of tDCS response. These findings may help to guide clinical decision according to the profile of each patient. Future studies should investigate whether stroke severity affects the effectiveness of tDCS.

Keywords: transcranial direct current stimulation; stroke; prediction; upper extremity

INTRODUCTION

Transcranial direct current stimulation(tDCS) is an emerging technique with potential to enhance the effect of therapeutic approaches in stroke rehabilitation(Bolognini *et al.*, 2009; Lefaucheur *et al.*, 2017). Despite its great potential, the variability of the effect limits tDCS implementation as standard patient care(Wiethoff *et al.*, 2014). Prediction of an individual's motor recovery in responding to a therapy is a crucial component for stroke rehabilitation.

Following stroke, neural reorganization, due spontaneous recovery or induced by therapeutic interventions, is influenced by clinical and biological factors(Hakkennes *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2015; Li, 2017). Some of these factors can help to predict therapy-mediated motor recovery(Stinear *et al.*, 2012; Hakkennes *et al.*, 2013; Kim e Winstein, 2017; Stinear *et al.*, 2017) such as stroke chronicity(Van Kordelaar *et al.*, 2014; Tatti *et al.*, 2016),sex(Paolucci *et al.*, 2006b; Choleris *et al.*, 2018),age(Coupar *et al.*, 2012; Tatti *et al.*, 2016),hemispheric dominance pre-stroke(Hakkennes *et al.*, 2013) and time since stroke(Li, 2017). Initial motor impairment can also predict motor outcomes(Stinear, 2017). Overall, moderate motor impairment is associated with greater functional gains than patients with severe and mild impairment(Teasell *et al.*, 2008).

Considering these predictive factors, recent studies suggest the development of algorithms to determine the functional recovery following rehabilitation in patient either with acute or chronic stroke(Winstein *et al.*, 2016; Malerba *et al.*, 2017). Although the increasing number of studies using tDCS in stroke rehabilitation and its relevance for clinical practice, it is unknown whether such factors could predict how well a person might respond to tDCS. Therefore, the aim of this paper was to explore

if clinical and biological characteristics could predict the tDCS effects on upper limb(UL) motor recovery in chronic stroke patients. This knowledge could help to guide a clinical decision according to the clinical profile of each patient, contributing to clinical evidence-based practice for physical medicine and rehabilitation.

METHODS

Sample

This study was a retrospective study using data collected from the Applied Neuroscience Laboratory(Universidade Federal de Pernambuco–Brazil) between 2010 to 2018. Inclusion criteria were:(i)ischemic or hemorrhagic chronic stroke(≥ 6 months after onset);(ii)UL sensorimotor impairment due to stroke;(iii)without cognitive impairment according to the Mini-mental State Examination(Cockrell e Folstein, 2002); able to perform some movement with wrist and/or thumb. Exclusion criteria were: spasticity at wrist >3 according to the Modified Ashworth Scale(Bohannon e Smith, 1987), aphasia or any contraindications for tDCS, according safety guidelines(Nikolin *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2017).

Patients were randomly assigned to tDCS protocol group: anodal on the lesioned motor cortex(1mA/13 min or 2mA/20 min), cathodal on the non-lesioned motor cortex (1mA/9 min) or bihemispheric tDCS(2mA/20 min).All patients received 10 sessions of tDCS(3 to 5 times/week) plus usual physiotherapy(45 minutes to 1 hour). Usual care physiotherapy(45 minutes to 1 hour) consisted of constraint-induced movement therapy, virtual reality or task-oriented exercises.

After the approval by the local ethics committee all participants gave written informed consent Biological(age, sex) and clinical characteristics(time since stroke, brain lesion side: dominant or non-dominant according to brain dominance) were collected for each patient.

Outcome measurement

The upper extremity section of the Fugl-Meyer scale(UE-FM) was used to measure motor impairment in post-stroke patients(Maki *et al.*, 2006)(Gladstone *et al.*, 2002). The total score ranges from 0 to 66; higher scores indicate better motor function(Maki *et al.*, 2006).In chronic stroke patients the minimal clinical important difference(mCID) ranges from 4.25 to 7.25(Page *et al.*, 2012).

UE-FM was evaluated before(baseline) and after 10 sessions(post-treatment). Participants and researchers involved in the motor assessment and motor training were blinded to group allocations.

Statistical analysis

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

One-way ANOVA was performed to test differences in age, time since stroke and UE-FM scores between the three tDCS protocols at baseline. A paired Student's t-test was used to compare UE-FM scores at baseline and post-treatment, within the

entire cohort. A one-way ANOVA was used to investigate inter-group differences on UE-FM scores at post-treatment. The Cohen's d effect size of treatment was computed (i.e., Mean difference / standard deviation of the difference). Cohen's d values of 0.2, 0.5, and 0.8 were considered small, moderate, and large effect sizes, respectively (Cohen, 1988).

In order to analyze the influence of clinical and biological variables on post-stroke motor recovery, a multiple linear regression was performed. Post-treatment UE-FM was considered as dependent variable. Independent factors included in the model were variables that had previously been identified as associated with non-invasive brain stimulation (NIBS) response: age and sex, time since stroke, lesion side and baseline motor impairment (Ridding & Ziemann, 2010; Takeuchi *et al.*, 2012). A backward stepwise regression (entry criteria: $p \leq 0.05$; removal criteria: $p \geq 0.10$) was used to find the best fit. Before performing multiple regression, independent variables were tested for multicollinearity (i.e., strong correlations among predictor variables, r -Pearson correlation coefficient greater than 0.7), homoscedasticity and outliers.

SPSS version 21 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis and the level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Forty-four chronic post-stroke patients who participated in research projects were analyzed. Biological and clinical characteristics of participants are presented in **Table 1**. The percentage of patients submitted to cathodal, anodal and bihemispheric tDCS was 18%, 43%, and 39%, respectively. At baseline, one-way ANOVA across

the three groups showed no difference in terms of age($F_{(2,41)}=1.15, p=0.33$), time since stroke ($F_{(2,40)}=1.37, p=0.27$), and baseline UE- FM scores($F_{(2,41)}=2.39, p=0.11$).

All participants showed a significant improvement in UE-FM scores after treatment($t\text{-test}_{(43)}=7.76, p<0.01$). Moreover, the UE-FM mean change was clinically important(5.9points, 95%CI:4.7–7.5), and Cohen's effect size revealed a large effect($d=1.16$). Post-treatment UE-FM score is shown in **Table 1**. No difference were found between the three tDCS protocols on UE-FM score at post-treatment($F_{(2,41)}=2.67, p=0.08$).

INSERT TABLE 1 HERE

All assumptions for multiple regression were met. Stepwise regression showed that only baseline UL impairment was a significant predictor of changes in UE-FM scores after tDCS($R^2=0.83, F_{(1,41)}=201.06, p<0.01$). The results of the stepwise regression are shown in **Table 2**.

INSERT TABLE 2 HERE

DISCUSSION

The ability to assign the right patients to tDCS therapy would permit to make rational decision about add it to rehabilitation programs. Our findings showed that the baseline UL impairment may predict tDCS-induced recovery. Although limited for the control group's absence our results seem to be in line with previous

studies(Butler et al., 2013; Kang et al., 2015; Triccas et al., 2016), i.e., tDCS shows a positive effect on UL motor recovery. Moreover, we demonstrated that chronic patients reached a clinically relevant improvement after tDCS regardless of tDCS protocols, age, sex, times since stroke and brain lesion side.

This result confirms previous studies by showing that tDCS induces UL recovery in patients with stroke.

Predictive Factor of recovery following tDCS

In agreement with our findings, studies(Coupar *et al.*, 2012; Stinear *et al.*, 2012) provided evidence that initial motor impairment, commonly measured with the FM, predicts functional outcomes in patients with stroke. In general, worse outcomes are associated with greater impairment(Nijland *et al.*, 2010; Persson *et al.*, 2015). However, to our knowledge, no previous study has investigated factors influencing functional UL recovery following tDCS.

One of the most common measures studied to predict UL stroke recovery is motor evoked potential(MEP) elicited with transcranial magnetic stimulation(TMS). To date there is increasing evidence about the usefulness of TMS to study the activation and structural integrity of ipsilesional motor networks for predicting motor recovery(Stinear et al., 2006; Stinear, 2010). Indeed, studies have reported that MEP measurement had higher predictive power than clinical outcome assessment(Hendricks et al., 2002; Pizzi et al., 2009). However, TMS is generally few accessible and largely influenced by several factors(Chagas et al., 2018), limiting its implementation in clinical practice. Therefore, the use of clinical makers such as FM to predict tDCS response at the individual level might be more feasible for routine clinical use.

Future studies are needed to address the predictive power and reliability of FM compared with MEPs as a marker to predict motor recovery in chronic stroke following tDCS treatment. However, prediction of tDCS responders from non-responders in chronic post stroke patients might be more challenging than in acute/subacute phase since other factors are involved, e.g., biomechanical factors(Gao et al., 2009), psychological factor and changes in brain structural and/or functional connectivity(Crofts et al., 2011). Thus, to take into account the complexity of motor recovery in chronic phase, predictive models should include both clinical and neurophysiological biomarkers(Kim e Winstein, 2017).

Non-predictive Factors of recovery following tDCS

Age and sex were not significant factors limiting tDCS-induced motor UL recovery. Also, previous studies have demonstrated motor recovery induced by some therapies regardless of age and sex(Winters *et al.*, 2015; Stinear *et al.*, 2017). In addition, some evidence(Müller-Dahlhaus *et al.*, 2008; Todd *et al.*, 2010) suggested that NIBS-induced plasticity is decreased with age, although some other studies are in line with our findings reporting no age-related effects(Young-Bernier *et al.*, 2014; Dickins *et al.*, 2015). The tendency of elderly patients to experience more severe strokes with greater motor impairment(Jimenez e Morgan, 1979) should be take into account to avoid misinterpretation of aging as a predictive factor in stroke recovery. Following the same reasoning, higher frequency of severe strokes in women(Paolucci *et al.*, 2006b) reflecting worse motor impairment could contributed to sex related differences in motor outcome following NIBS. Indeed, sex differences

on functional outcomes after stroke disappear after adjustment for confounding factors such as stroke severity(Phan *et al.*, 2018).

Despite our regression did not find that the brain lesion side was a significant predictor for motor recovery, a previous study found it(Lüdemann-Podubecká *et al.*, 2015). These authors suggested that the affected UL motor recovery is dependent of brain dominance of the impaired hemisphere. Increasing evidence suggest that interhemispheric inhibition is influenced by brain dominance and in post stroke patient is greater when the non-dominant hemisphere is affected(Lewis e Perreault, 2007). Along with the lesion side, other factors also influence motor recovery, such as type of stroke, lesion location(i.e.,cortical or subcortical) and size(Simonetta-Moreau, 2014).

Even though our first aim was to investigate predictive factors of tDCS effects on UL motor recovery in chronic stroke patients, we also reported novel findings regarding tDCS protocols comparison. Few studies has routinely investigated the similarity efficacy of bilateral(i.e.,bihemispheric tDCS) versus unilateral(i.e., anodal or cathodal tDCS) in changing paretic UL performance.We found no significant difference among three tDCS protocols on UE-FM scores improvement, suggesting a non-dependent effect of tDCS protocol stimulation on UL recovery. In contrast, O'Shea et al.(O'shea *et al.*, 2014) have reported a superiority of anodal and cathodal over bihemispheric tDCS in speeding reaction time in chronic stroke patients. The current intensity used in our bihemispheric tDCS protocol(2mA), or multiple sessions versus one of O'Shea' study could explain the different findings.

In line with our results, by comparing the effectiveness of repetitive TMS on motor recovery in relation to the time from stroke, the review of Dionísio et

al.(Dionísio *et al.*, 2017) also did not detect that repetitive TMS effectiveness varies among acute, subacute, or chronic phase, suggesting that time since stroke does not affect NIBS-induced effect on motor recovery. However, it is important to highlight that the time of tDCS therapy after stroke onset could significant influence on the efficacy of a given tDCS protocol(Fusco *et al.*, 2014). For example, based on the classical concept of interhemispheric competitive interaction(reviewed in Nowak *et al.*(Nowak *et al.*, 2009)), it is expected that cathodal tDCS by reducing contralesional hemisphere activity, may provide beneficial for some patients, but detrimental for others, depending on the individual's significance of that contralesional activity in controlling the paretic movement. This issue is still unclear and neddes to be addressed in further studies.

Although speculative, considering all these non-predictive factors(i.e., sex, age, lesion side and time since stroke) and limited by control group absence, it is possible that the effect-size induced by tDCS in our study could somehow masked a weak predictive power of these variables on stroke recovery.

Some limitations should be considered in this study. First, our sample size is reduced and the results should be interpreted with caution since there is no equal distribution considering sex and age group Second, our data did not included lesion volume/site and this could limit the interpretation of our findings since patients with cortical or sub cortical could response in a different way(Simonetta-Moreau, 2014). Finally, it is important to highlight that all patients underwent to physical therapy and this could influence the results since physical therapy is well established to promote motor recovery(Veerbeek *et al.*, 2014). However, it is suggested that for better recovery larger doses of physical therapy may be required to promote

improvements(Krakauer *et al.*, 2012), so tDCS could act as priming to potentialize the effects of physical therapy(Schabrun e Chipchase, 2012). Moreover, this study is a secondary analysis form previous works that showed how tDCS increased the therapy effect.

Despite the positive effects of tDCS on motor recovery(Butler *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2015; Elsner *et al.*, 2016), several scientific issues remain unresolved. For example, studies are warranted to investigate dose-response relationship and to profile patient who might potentially benefit from tDCS.

CONCLUSION

To date, no precise indicators are available to predict positive effect following tDCS on UL recovery. Our result suggests that a simple metric of baseline motor impairment by means UE-FM may be predictive for clinical motor improvement induced by tDCS. Overall this knowledge may help to guide clinical decision according to the profile of each patient, reducing tDCS therapy failure and making it practically useful in a health service setting.

ACKNOWLEDGMENTS

Monte-Silva K receives a grant from CNPq (308291/2015-8)

REFERENCES

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. ISSN 0031-9023.

BOLOGNINI, N.; PASCUAL-LEONE, A.; FREGNI, F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 6, n. 1, p. 8, 2009. ISSN 1743-0003.

BUTLER, A. J. et al. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. **Journal of Hand Therapy**, v. 26, n. 2, p. 162-171, 2013. ISSN 0894-1130.

CHAGAS, A. P. et al. Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals. **Journal of the neurological sciences**, v. 390, p. 172-177, 2018. ISSN 0022-510X.

CHOLERIS, E. et al. Sex differences in the brain: Implications for behavioral and biomedical research. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 85, p. 126-145, 2018. ISSN 0149-7634.

COCKRELL, J. R.; FOLSTEIN, M. F. Mini-mental state examination. **Principles and practice of geriatric psychiatry**, p. 140-141, 2002.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2nd: Hillsdale, NJ: erlbaum 1988.

COUPAR, F. et al. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. **Clinical rehabilitation**, v. 26, n. 4, p. 291-313, 2012. ISSN 0269-2155.

CROFTS, J. J. et al. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. **Neuroimage**, v. 54, n. 1, p. 161-169, 2011. ISSN 1053-8119.

DICKINS, D. S.; SALE, M. V.; KAMKE, M. R. Plasticity induced by intermittent theta burst stimulation in bilateral motor cortices is not altered in older adults. **Neural plasticity**, v. 2015, 2015. ISSN 2090-5904.

DIONÍSIO, A. et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, 2017. ISSN 1052-3057.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Library**, 2016. ISSN 1465-1858.

FUSCO, A. et al. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. **BioMed research international**, v. 2014, 2014. ISSN 2314-6133.

GAO, F. et al. Changes in passive mechanical properties of the gastrocnemius muscle at the muscle fascicle and joint levels in stroke survivors. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 90, n. 5, p. 819-826, 2009. ISSN 0003-9993.

GLADSTONE, D. J.; DANELLS, C. J.; BLACK, S. E. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 16, n. 3, p. 232-240, 2002. ISSN 1545-9683.

HAKKENNES, S. et al. Selection for inpatient rehabilitation after severe stroke: what factors influence rehabilitation assessor decision-making? **Journal of rehabilitation medicine**, v. 45, n. 1, p. 24-31, 2013. ISSN 1650-1977.

HENDRICKS, H. T. et al. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 83, n. 11, p. 1629-1637, 2002. ISSN 0003-9993.

JIMENEZ, J.; MORGAN, P. Predicting improvement in stroke patients referred for inpatient rehabilitation. **Canadian Medical Association Journal**, v. 121, n. 11, p. 1481, 1979.

KANG, N.; SUMMERS, J. J.; CAURAUGH, J. H. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. jnnp-2015-311242, 2015. ISSN 0022-3050.

KIM, B.; WINSTEIN, C. Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery? A systematic review. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 31, n. 1, p. 3-24, 2017. ISSN 1545-9683.

KRAKAUER, J. W. et al. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 26, n. 8, p. 923-931, 2012. ISSN 1545-9683.

LEFAUCHEUR, J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017. ISSN 1388-2457.

LEWIS, G. N.; PERREAULT, E. J. Side of lesion influences interhemispheric inhibition in subjects with post-stroke hemiparesis. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 12, p. 2656-2663, 2007. ISSN 1388-2457.

LI, L. M.; UEHARA, K.; HANAKAWA, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, p. 181, 2015. ISSN 1662-5102.

LI, S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 2017.

LÜDEMANN-PODUBECKÁ, J. et al. The effectiveness of 1Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance. **Brain stimulation**, v. 8, n. 4, p. 823-830, 2015. ISSN 1935-861X.

MAKI, T. et al. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. **Rev bras fisioter**, v. 10, n. 2, p. 177-83, 2006.

MALERBA, P. et al. Using Biophysical Models to Understand the effect of tdCs on neurorehabilitation: searching for optimal Covariates to enhance poststroke recovery. **Frontiers in neurology**, v. 8, 2017.

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. ISSN 0014-4819.

NIJLAND, R. H. et al. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery. **stroke**, v. 41, n. 4, p. 745-750, 2010. ISSN 0039-2499.

NIKOLIN, S. et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. **Brain stimulation**, 2017. ISSN 1935-861X.

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. ISSN 1545-9683.

O'SHEA, J. et al. Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. **Neuroimage**, v. 85, p. 924-933, 2014. ISSN 1053-8119.

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. ISSN 0031-9023.

PAOLUCCI, S. et al. Is Sex a prognostic factor in stroke rehabilitation?: a matched comparison. **Stroke**, v. 37, n. 12, p. 2989-2994, 2006. ISSN 0039-2499.

PERSSON, H. C. et al. A cohort study investigating a simple, early assessment to predict upper extremity function after stroke-a part of the SALGOT study. **BMC neurology**, v. 15, n. 1, p. 92, 2015. ISSN 1471-2377.

PHAN, H. T. et al. Factors contributing to sex differences in functional outcomes and participation after stroke. **Neurology**, p. 10.1212/WNL. 0000000000005602, 2018. ISSN 0028-3878.

PIZZI, A. et al. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke. **Journal of rehabilitation medicine**, v. 41, n. 8, p. 654-660, 2009. ISSN 1650-1977.

RIDDING, M.; ZIEMANN, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **The Journal of physiology**, v. 588, n. 13, p. 2291-2304, 2010. ISSN 1469-7793.

RUSSO, C. et al. Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, 2017. ISSN 1525-1403.

SCHABRUN, S. M.; CHIPCHASE, L. S. Priming the brain to learn: the future of therapy? **Manual therapy**, v. 17, n. 2, p. 184-186, 2012. ISSN 1356-689X.

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. ISSN 1877-0657.

STINEAR, C. Prediction of recovery of motor function after stroke. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 12, p. 1228-1232, 2010. ISSN 1474-4422.

STINEAR, C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 10, p. 826-836, 2017. ISSN 1474-4422.

STINEAR, C. M. et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. **Brain**, v. 135, n. 8, p. 2527-2535, 2012. ISSN 0006-8950.

_____. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. **Brain**, v. 130, n. 1, p. 170-180, 2006. ISSN 1460-2156.

_____. Proportional motor recovery after stroke: implications for trial design. **Stroke**, v. 48, n. 3, p. 795-798, 2017. ISSN 0039-2499.

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

TATTI, E. et al. Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives. **Ageing research reviews**, v. 29, p. 66-89, 2016. ISSN 1568-1637.

TEASELL, R.; HUSSEIN, N.; FOLEY, N. Managing the stroke rehabilitation triage process. **The Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation**, v. 1, 2008.

TODD, G. et al. Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 441-447, 2010. ISSN 1388-2457.

TRICCAS, L. T. et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: a review and meta-analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 946-955, 2016. ISSN 1388-2457.

VAN KORDELAAR, J.; VAN WEGEN, E.; KWAKKEL, G. Impact of time on quality of motor control of the paretic upper limb after stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 95, n. 2, p. 338-344, 2014. ISSN 0003-9993.

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. ISSN 1932-6203.

WIETHOFF, S.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. **Brain stimulation**, v. 7, n. 3, p. 468-475, 2014. ISSN 1935-861X.

WINSTEIN, C. J. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. **Stroke**, v. 47, n. 6, p. e98-e169, 2016. ISSN 0039-2499.

WINTERS, C. et al. Generalizability of the proportional recovery model for the upper extremity after an ischemic stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 29, n. 7, p. 614-622, 2015. ISSN 1545-9683.

YOUNG-BERNIER, M. et al. Short-latency afferent inhibition is a poor predictor of individual susceptibility to rTMS-induced plasticity in the motor cortex of young and older adults. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 6, p. 182, 2014. ISSN 1663-4365.

Table 1. Clinical and demographics characteristics

Patients characteristics			
	Cathodal tDCS	Anodal tDCS	Bihemispheric tDCS
	(9min; 1mA, n=8)	(13-20min; 1-2mA, n=19)	(20min; 2mA, n=17)
Age (in years)	61.25 ($\pm$ 11.10)	55.52 ($\pm$ 9.87)	57.47 ($\pm$ 8.50)
Sex, n (female/male)	8 (2/6)	19 (6/13)	17 (7/10)
Time since stroke (in months)	27.75 ($\pm$ 26.33)	32.42 ($\pm$ 17.25)	41.68 ($\pm$ 27.0)
Brain lesion side, n (dom/non-dom)	8 (4/4)	19 (13/6)	17 (8/9)
Baseline motor impairment UE-FM	30.12 ($\pm$ 4.01)	35.52 ($\pm$ 14.62)	39.64 ($\pm$ 11.73)
Post-treatment motor impairment - UE-FM	34.75 ($\pm$ 3.80)	42.10 ($\pm$ 11.68)	45.47 ($\pm$ 14.12)

Values are mean and standard deviation, except for sex, time since stroke and lesion side (count). tDCS – transcranial direct current stimulation; FM=Upper extremity - Fugl Meyer scale; dom=dominant, non dom=non dominant

Table 2. Results of the regression analyses

Model	Variables	β	(SE)	β_{stand}	t	p	R ²	R ² Change
1	Age	0.04	0.09	0.03	0.40	0.69		
	Sex	2.05	2.02	0.08	1.02	0.32		
	Time since stroke	0.03	0.04	0.05	0.73	0.47		
	Brain lesion side	-1.79	1.92	-0.07	-0.94	0.36		
	Baseline UE-FM	0.89	0.07	0.90	12.54	0.00	0.84	0.84
2	Sex	2.06	2.00	0.08	1.03	0.31		
	Time since stroke	0.03	0.04	0.05	0.70	0.49		
	Brain lesion side	-1.86	1.89	-0.08	-0.99	0.33		
	Baseline UE-FM	0.88	0.07	0.89	13.06	0.00	0.84	0.00
3	Sex	1.85	1.96	0.07	0.95	0.35		
	Brain lesion side	-1.97	1.87	-0.08	-1.05	0.30		
	Baseline UE-FM	0.88	0.07	0.89	13.15	0.00	0.84	0.00
4	Brain lesion side	-1.10	1.63	-0.05	-0.68	0.50		
	Baseline UE-FM	0.89	0.07	0.90	13.63	0.00	0.84	0.00
5	Baseline UE-FM	0.90	0.06	0.91	14.18	0.00	0.83	0.00

UE-FM= Upper extremity - Fugl Meyer scale; SE=Standard Error. Note that only baseline UE-FM is a significant predictor in the regression models.

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 2

Title: Sensory-motor impairment as biomaker of transcranial direct current stimulation protocols-dependent response in stroke patients

Authors: Adriana Baltar¹, 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.silvakk@gmail.com.

Declaration of interest statement

The authors report no conflicts of interest

Funding

No funding

Abstract

Background: transcranial direct current stimulation (tDCS) has the potential to ameliorate stroke symptom. However, the great variability in the effect size of tDCS in stroke patients has limited the use in the clinical practice. **Aim:** to investigate the protocols-dependent tDCS effect on stroke recovery with different sensory-motor impairment. **Methods:** a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial was performed with stroke patients. 56 patients were classified into mild/moderate impairment and severe impairment according to Fugl Meyer Assessment upper extremity section (FMA-UE). For each severity impairment population, the patients were randomized into one of three groups: anodal tDCS (lesioned hemisphere); cathodal tDCS (non-lesioned hemisphere), and sham tDCS. After tDCS, the patients of all groups attended to physical therapy session (45min). Ten tDCS sessions (5x per week) were performed. The stroke recovery was measured by: (i) FMA-UE, (ii) Motor activity log - MAL 30 and (iii) Functional independence measure - FIM. The evaluations were performed before and after the 10 sessions. **Results:** no significant differences were found between anodal, cathodal and sham tDCS in the patients with mild/moderate and severe impairment. Since all groups showed motor improvement after sessions, the effect size was larger for anodal tDCS group (0.98) in patients with mild/moderate impairment and for cathodal tDCS group (1.20) in patients with severe impairment. **Conclusion:** our results suggest that the sensory-motor recovery of the paretic upper limb after tDCS is dependent on the motor impairment and the tDCS protocol. Anodal and cathodal tDCS could be better to patients with mild/moderate and severe motor impairment, respectively. This finding could provide further insight into the complex intrinsic characteristics related to non-invasive brain stimulation in stroke patients.

Introduction

Stroke is a vascular disease with a huge economic and social burden. According to World Health Organization 33 million post-stroke patients have persistent impairments (Hay *et al.*, 2017). Strategies capable of promoting neuroplasticity as transcranial direct current stimulation (tDCS) have the potential to ameliorate stroke symptoms (Butler *et al.*, 2013; Elsner *et al.*, 2016). Despite the promising evidence suggesting that tDCS potentialize stroke recovery (Butler *et al.*, 2013; Chhatbar *et al.*, 2016; Elsner *et al.*, 2016), tDCS could not be a one-size-fits-all treatment (Simonetta-Moreau, 2014). Indeed, studies have highlighted the great variability in the effect sizes of tDCS in stroke patients (Rossi *et al.*, 2013; López-Alonso *et al.*, 2014; Triccas *et al.*, 2016). Understanding factors affecting individual responses to electrical stimulation is crucial for identifying an optimal tDCS protocol to promote functional recovery after injury.

tDCS effects on motor recovery in stroke patients have been based on the premise of interhemispheric competition (Nowak *et al.*, 2009; Di Pino *et al.*, 2014a). This model suggests an imbalance relationship between non-lesioned and lesioned hemisphere and abnormally high excitability in non-lesioned hemisphere (Ward e Cohen, 2004; Harris-Love e Harrington, 2017). According to the interhemispheric competition model, anodal tDCS is applied to increase the excitability of the lesioned hemisphere and/or cathodal tDCS to decrease the excitability of the non-lesioned hemisphere (Malerba *et al.*, 2017).

Recent studies suggest that interhemispheric asymmetry could be directly related to the motor impairment (Byblow *et al.*, 2015; Stinear *et al.*, 2017). Indeed, stroke patients with moderate-severe motor impairment have increased imbalance on non-lesioned vs lesioned motor cortex (Jones e Adkins, 2015). The imbalance between hemispheres in patients with mild/moderate impairment favours the lesioned hemisphere (Veldema *et al.*, 2018), despite the inhibition from non-lesioned hemisphere. In this way, increase the lesioned hemisphere activity could be come along with motor gains for mild/moderate impairment. On the other hand, since patients with severe motor impairment present increased activity in the non-lesioned hemisphere which seems to harm the motor recovery (Bradnam *et al.*, 2011; Buetefisch, 2015), decreasing its activity could to bring some motor benefits. Thus, understanding how patients with different motor impairments response to different

tDCS protocols is an important issue that could be a guide to select the appropriate protocol and facilitate better clinical translation.

Methods

Design

A randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial was performed in Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Setting and Participants

Subjects were recruited through physiotherapy outpatient clinics as well as by advertisements on the website and local radio. 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. This study was approved by the local Research Ethics Committee and registered at www.clinicaltrials.gov (NCT03446378).

Patients were included according to the following criteria: (i) aged 18 to 75 years; (ii) at least 3 months post stroke; (iii) stroke lesion confirmed by magnetic resonance imaging/computed tomography and (iv) arm paresis. Exclusion criteria were: (i) cognitive impairment (less than 18 points in the Mini-Mental); (ii) other neurological or orthopedic injuries; (iii) contraindication for non invasive brain stimulation, such as seizure, pacemaker, metallic implant (Rossi et al., 2009); (iv) performing physical therapy elsewhere during the period of intervention. In addition, the following discontinuity criterion was adopted: (i) more than two faults; (ii) hemodynamic instability during the study.

Randomization and Interventions

Randomization was performed by an independent investigator not involved in any of research phases through the website www.randomization.com. Outcome evaluators and patients were blind to tDCS protocol. A non-involved researcher was responsible for the application of tDCS. The allocation concealment was met using opaque sealed envelopes which were stored in a locked room.

Initially, patients were classified into mild/moderate impairment group ($> 19 \pm 2$ points in the Fugl Meyer Assessment Upper Extremity section – FMA-UE) and severe impairment group ($< 19 \pm 2$ points) according to the classification described by Woodbury et al., 2013. For each stroke severity population, the patients were randomly divided into three groups: (i) anodal tDCS; (ii) cathodal tDCS; (iii) sham tDCS. The treatment protocol comprises 10 sessions over two consecutive weeks (5 days per week).

Intervention

tDCS (Neuroconn, Germany) was provided by low amplitude direct current (2mA) via saline-soaked surface scalp electrodes (5x7cm). For the anodal tDCS, the anode was placed over the primary motor area of the lesioned hemisphere (C3/C4 according to 10/20 reference system) and the cathode on the contralateral supraorbital area. For the cathodal tDCS, the cathode was placed over C3/C4 of the non-lesioned hemisphere and the anode over the supraorbital area. For sham tDCS, the same positioning of anodal tDCS was performed. The stimulation was applied during 20 minutes with a ramp up and down of 10 seconds, except for the sham condition which the duration was 30 seconds. Immediately after ending each stimulation session, tDCS adverse effects questionnaire was applied (Brunoni *et al.*, 2011). After tDCS, all patients attended to physical therapy session (45 min).

Clinical outcomes

Outcomes were measured before and after 10 sessions by the following measures:

- Fugl Meyer Assessment - upper extremity section (FMA – UE; primary outcome) - we applied only the upper limb motor function and coordination/velocity sections which totalize 66 points. Higher scores indicate better motor performance. (Sanford et al., 1993; Maki et al., 2006).
- Motor activity log (MAL -30) (secondary outcome) – MAL-30 evaluates the amount and quality of 30 daily activities life of the paretic arm. Patients should indicate how much (quantity of movement) and how well (quality of movement) some

activities can be performed. Response scale from 0 (never used) to 5 (same as pre-stroke). Higher scores indicate more use/quality of movement (Saliba *et al.*, 2011b).

- Functional independence measure (FIM) (secondary outcome) - FIM is a questionnaire used to evaluate the functional ability of the patient after the disease. It contains 18 items and each item ranges from 7 (complete independent) to 1 (total dependence). Higher scores indicate more independence (Riberto *et al.*, 2016).

After 10 sessions, patients were asked about their perception of changes after treatment through the patient global impression of change scale. This scale is one-dimensional measure in which individuals rate their improvements associated with intervention on a scale of 7 items ranging from 1 (no change) to 7 (much better) (Domingues e Cruz, 2011).

Statistical analysis

Descriptive analyses using mean and standard deviation were performed for all variables to present demographic and clinical characteristics of groups. Chi-Square test and ANOVA one way were used to assess intergroup differences for baseline characteristics. Data normality was verified by Kolmogorov-Smirnov test.

For FMA-UE and FIM and for each stroke severity population, a repeated measure ANOVA 2x3 was calculated using the within-subject factor *time* (before and after 10 sessions) and between factor *group* (anodal, cathodal and sham tDCS). When appropriate, post hoc analyses were performed with a paired Student t-test. The Mauchly test of sphericity was checked and the Greenhouse-Geisser correction was performed, if necessary. For MAL-30, an intragroup analysis was performed by Wilcoxon test, and comparisons between groups were made by Kruskal-Wallis. Chi-square was used to assess the between-group differences for the patient global impression of change scale.

All analyses were carried out with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 18.0). Effect sizes (standardized mean difference) were determined using Cohen's *d* in the RevMan 5.3. Effect sizes of 0.2 to 0.5 were considered small, 0.5 to 0.8 were moderate, while those greater than 0.8 were large

(Cohen, 1988). The significance level was set at $p \leq 0.05$. An intention-to-treat analysis was performed considering the last evaluation.

Results

The desired size of the study sample ($n=9/\text{group}$ in each category) was based on a power analysis with a power of 80%, $\alpha = .05$. This estimation was based on pilot sample of 5 patients for each group using the FMA-UE values. 56 post-stroke patients participated in the study between November 2017 to January 2019. The flow diagram of inclusion is presented in figure 1. No significant difference was found between the groups for each stroke severity population for the clinical and demographic characteristics (Table 1). No severe adverse effects during tDCS were reported by the patients. For the patient global impression of change scale, no between-group differences were demonstrated by Chi square.

Insert Figure 1

Insert Table 1

Mild/moderate impairment

For the primary outcome (FMA-UE), the repeated measures ANOVA revealed a significant effect for *time* ($F= 60.693$; $p= 0.000$), but no for *group* and interactions. When compared to baseline, the post hoc test showed an increase in FMA-UE scores for all groups (Table 2).

For MAL-30 intragroup analysis, the Wilcoxon revealed a difference for MAL amount ($p=0.012$) and quality of movement ($p=0.021$) only for anodal tDCS (Table 2). Kruska Wallis did not reveal any difference between groups (Table 2).

For FIM, the repeated measures ANOVA revealed a significant effect for *time* ($F=12.994$; $p=0.001$), but no for *group* and interactions. When compared to baseline, the post hoc test showed an increase on FIM for anodal and cathodal tDCS (Table 2).

Severe impairment

For the FMA-UE, the repeated measures ANOVA revealed a significant effect for *time* ($F=40.305$; $p=0.000$), but no for *group* and interactions. When compared to baseline, the post hoc test showed an increase in FMA-UE scores for all groups (Table 2).

For MAL-30, Wilcoxon and Kruska Wallis did not reveal any difference for intra and inter group comparison, respectively.

For FIM, the repeated measures ANOVA revealed a significant effect for *time* ($F=8.074$; $p=0.009$), but no for *group* and interactions. When compared to baseline, the post hoc test showed an increase on FIM for anodal tDCS (Table 2).

Insert Table 2

Effect size analysis

For the primary outcome (FMA-UE), the effect size was calculated for each group according to the severity impairment. The anodal tDCS group in mild/moderate impairment revealed the largest effect size (0.98 [0.04-1.92 CI]). In contrast, for severe impairment, the cathodal tDCS group presents higher effect size (1.20 [0.17-2.22 CI]) than other groups (Figure 2).

Insert Figure 2

Discussion

To our knowledge, this is the first randomized clinical trial investigating the protocols-dependent tDCS effect on stroke recovery with different sensory-motor impairment. Overall, no significant differences were found between anodal, cathodal and sham tDCS group in each stroke severity population (mild/moderate and severe). All groups showed sensory-motor improvement after 10 sessions of treatment. However, the effect-size analysis revealed higher effect-size for anodal tDCS group in patients with the mild/moderate and for cathodal tDCS group in the patient with severe impairment. This result suggests the initial sensory-motor impairment as a maker to guide the decision regarding tDCS protocols.

Protocols-dependent tDCS effect in mild/moderate stroke

Our result pointed out that the anodal tDCS was beneficial for patients with mild/moderate motor impairment. It is possible that anodal tDCS has promoted an increase in the cortical excitability of lesioned hemisphere and re-imbalance the interhemispheric communication (Nowak *et al.*, 2009). Since the activity of the lesioned hemisphere has a close relationship with the preservation of movements in paretic limb, the anodal tDCS seems to be the first option to increase the activity into the lesioned hemisphere and contribute to motor recovery (Agarwal *et al.*, 2019). Previous studies provided positive effects of anodal tDCS for stroke motor recovery for a different clinical profile of patients (Butler *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013; Viana *et al.*, 2014; Rocha *et al.*, 2015). Despite the activity of the lesioned hemisphere varies across patients with mild, moderate and severe motor impairment (Veldema *et al.*, 2018), our findings suggest that increase of the activity of lesioned hemisphere by anodal tDCS has positive outcomes for patients with mild/moderate impairment.

Reflecting the motor improvement after anodal tDCS, the patients increased the use of the paretic limb as demonstrated by MAL-30 results. It is relevant to understand that the arms use is influenced by the context (Rajagopalan *et al.*, 2018), it means motivation and task engagement are directly related to using the paretic arm. In this way, the improvement on motor function revealed by FMA-UE after anodal tDCS could motivate the patients to use more the paretic arm and be involved in activities of daily living.

Regarding the level of functional independence, our results demonstrated the positive effect for anodal and cathodal tDCS in mild/moderate motor impairment, however no difference between the groups was observed. It is important to highlight that FIM evaluates motor and cognitive domains and consider activities which depend on different patterns of movement and control. So, we believe that this result was related to an improvement of motor function that reflects independence for some activities performed with the upper limb.

Previous studies suggested that patients with mild/moderate impairment present a good level of activity in the lesioned hemisphere and/or a partial integrity of corticospinal tract (Bigourdan *et al.*, 2016; Veldema *et al.*, 2018). By this physiological activity, we can hypothesise that for this specific severity population it is better to increase the activity present in lesioned hemisphere rather than inhibit the

non-lesioned. Taking in account this, our findings could help to understand the relationship between motor recovery and lesioned hemisphere activity demonstrated by other studies.

Protocols-dependent tDCS effect in severe stroke

In patients with severe impairment, our findings also demonstrated greater motor function improvement after 10 sessions of cathodal tDCS when compared to anodal and sham stimulation. It is known that patients with severe motor impairment present higher activity in non-lesioned hemisphere (Stinear, 2017) and this could promote negative consequences (Ward *et al.*, 2003b; Ward, 2004). In this way, using the cathodal tDCS to reduce this activity into non-lesioned hemisphere could promote motor gains. On the other hand, it has been also discussed that an increase in non-lesioned hemisphere activity should not be an adverse phenomenon (Lotze *et al.*, 2006). The role of non-lesioned hemisphere activity for functional post-stroke recovery remains unclear.

Despite the unclear role of the non-lesioned hemisphere, our findings can be explained by the greater inter hemispheric imbalance of cortico-spinal excitability in favor of contralesional hemisphere (Veldema *et al.*, 2018). The cathodal tDCS aims to reduce this activity, thereby promoting a re-imbalance of the interhemispheric activity that was associated with the motor gains demonstrated in our study. We believe that for patients with severe impairment, cathodal tDCS was superior to anodal and sham tDCS because of high activity in the non-lesioned hemisphere that these patients have.

A recent study investigated the functional connectivity between both motor cortex (lesioned and non-lesioned) in patients with different motor impairment (Quinlan *et al.*, 2018). The authors concluded that, after 3 weeks of therapy, the motor gains for more impaired patients is directly related to an increase of functional connectivity. Since anodal tDCS also presents positive results for severe patients, we could suggest that bihemispheric tDCS (anodal and cathodal tDCS) should be a good option since both protocols simultaneously can collaborate to increase this connectivity between hemispheres. On the other hand, this protocol could not be a good option for mild/moderate impairment since suppression of the non-lesioned

hemisphere activity by cathodal tDCS did not result in motor improvement. Bihemispheric protocol has been applied for stroke motor recovery with positive results in different severity population (Lindenberg *et al.*, 2010; Bolognini *et al.*, 2011), so a future study could investigate this protocol in each severity population.

No significant effects were demonstrated for amount and quality of movement in severe impairment group. Recent Rasch analysis concluded that MAL presents floor effect and suggested add items easier to assess real-life situations (Chuang *et al.*, 2017), especially for the more impaired stroke patients (Silva *et al.*, 2018). This could explain the absence of effects in our study since the motor improvement did not reflect increase on the use of the paretic arm for the activities evaluated on MAL-30

Limitations and future perspectives

The main limitation of the study was absence of patients only with mild impairment. Mild and moderate motor impairment were grouped together and the results should be interpreted with caution since the variability in the mild/moderate impairment group. In addition, further analysis including neurophysiological measures could help to understand the results.

Conclusion

In summary, we provide evidence that the level of motor impairment could influence the response of tDCS. Considering tDCS protocol, anodal tDCS promotes sensory-motor recovery and seems to be the first option of protocol for post-stroke recovery for mild/moderate motor impairment. For severe motor impairment, cathodal tDCS promotes sensory-motor recovery. The current finding may contribute to knowledge about factors that modulate behavioural response to tDCS. Since the heterogeneity into stroke population is high, our results could provide further insight into the complex intrinsic characteristics related to non-invasive brain stimulation in post-stroke patients. However, to identify the more responsive patients, a development of more specific model should help to translate stroke neuromodulation to the clinical level. In addition to the sensory-motor impairment, other biomarker (i.e neurophysiological measures) might be considered.

References

AGARWAL, S. et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 90, n. 1, p. 47-57, 2019. ISSN 0022-3050.

BIGOURDAN, A. et al. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. **Stroke**, v. 47, n. 4, p. 1053-1059, 2016. ISSN 0039-2499.

BOLOGNINI, N. et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 25, n. 9, p. 819-829, 2011. ISSN 1545-9683.

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

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133-1145, 2011. ISSN 1461-1457.

BUETEFISCH, C. M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. **Frontiers in neurology**, v. 6, p. 214, 2015. ISSN 1664-2295.

BUTLER, A. J. et al. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. **Journal of Hand Therapy**, v. 26, n. 2, p. 162-171, 2013. ISSN 0894-1130.

BYBLOW, W. D. et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. **Annals of neurology**, v. 78, n. 6, p. 848-859, 2015. ISSN 1531-8249.

CHHATBAR, P. Y. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship. **Brain stimulation**, v. 9, n. 1, p. 16-26, 2016. ISSN 1935-861X.

CHUANG, I.-C. et al. Using Rasch Analysis to Validate the Motor Activity Log and the Lower Functioning Motor Activity Log in Patients With Stroke. **Physical therapy**, v. 97, n. 10, p. 1030-1040, 2017. ISSN 0031-9023.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd**: Hillsdale, NJ: erlbaum 1988.

DI PINO, G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 10, p. 597-608, 2014. ISSN 1759-4758.

DOMINGUES, L.; CRUZ, E. Adaptação cultural e contributo para a validação da escala Patient Global Impression of Change. **Ifisionline**, 2011.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Library**, 2016. ISSN 1465-1858.

HARRIS-LOVE, M. L.; HARRINGTON, R. M. Non-invasive brain stimulation to enhance upper limb motor practice poststroke: A model for selection of cortical site. **Frontiers in neurology**, v. 8, p. 224, 2017. ISSN 1664-2295.

HAY, S. I. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1260-1344, 2017. ISSN 0140-6736.

JONES, T. A.; ADKINS, D. L. Motor system reorganization after stroke: stimulating and training toward perfection. **Physiology**, v. 30, n. 5, p. 358-370, 2015. ISSN 1548-9213.

LINDENBERG, R. et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. **Neurology**, v. 75, n. 24, p. 2176-2184, 2010. ISSN 0028-3878.

LÓPEZ-ALONSO, V. et al. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. **Brain stimulation**, v. 7, n. 3, p. 372-380, 2014. ISSN 1935-861X.

LOTZE, M. et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 22, p. 6096-6102, 2006. ISSN 0270-6474.

MALERBA, P. et al. Using Biophysical Models to Understand the effect of tDCs on neurorehabilitation: searching for optimal Covariates to enhance poststroke recovery. **Frontiers in neurology**, v. 8, 2017.

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. ISSN 1545-9683.

QUINLAN, E. B. et al. Biomarkers of Rehabilitation Therapy Vary according to Stroke Severity. **Neural plasticity**, v. 2018, 2018. ISSN 2090-5904.

RAJAGOPALAN, V. et al. How does context influence arm use after stroke? A qualitative content analysis among rural community-dwelling stroke survivors. **Brazilian journal of physical therapy**, 2018. ISSN 1413-3555.

RIBERTO, M. et al. Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta fisiátrica**, v. 11, n. 2, p. 72-76, 2016. ISSN 2317-0190.

ROCHA, S. et al. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot

randomized controlled trial. **Journal of the neurological sciences**, v. 349, n. 1-2, p. 33-39, 2015. ISSN 0022-510X.

ROSSI, C. et al. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. **European Journal of Neurology**, v. 20, n. 1, p. 202-204, 2013. ISSN 1351-5101.

SALIBA, V. A. et al. Adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da versão brasileira do instrumento Motor Activity Log. 2011.

SILVA, E. S. M. et al. The evaluation of non-use of the upper limb in chronic hemiparesis is influenced by the level of motor impairment and difficulty of the activities—proposal of a new version of the Motor Activity Log. **Physiotherapy theory and practice**, p. 1-11, 2018. ISSN 0959-3985.

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. ISSN 1877-0657.

STINEAR, C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 10, p. 826-836, 2017. ISSN 1474-4422.

STINEAR, C. M. et al. Proportional motor recovery after stroke: implications for trial design. **Stroke**, v. 48, n. 3, p. 795-798, 2017. ISSN 0039-2499.

TRICCAS, L. T. et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: a review and meta-analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 946-955, 2016. ISSN 1388-2457.

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

VIANA, R. et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial. **NeuroRehabilitation**, v. 34, n. 3, p. 437-446, 2014. ISSN 1053-8135.

WARD, N. et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. **Brain**, v. 126, n. 6, p. 1430-1448, 2003. ISSN 1460-2156.

WARD, N. S. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. **Current opinion in neurology**, v. 17, n. 6, p. 725-730, 2004. ISSN 1350-7540.

WARD, N. S.; COHEN, L. G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. **Archives of neurology**, v. 61, n. 12, p. 1844-1848, 2004. ISSN 0003-9942.

WU, D. et al. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 94, n. 1, p. 1-8, 2013. ISSN 0003-9993.

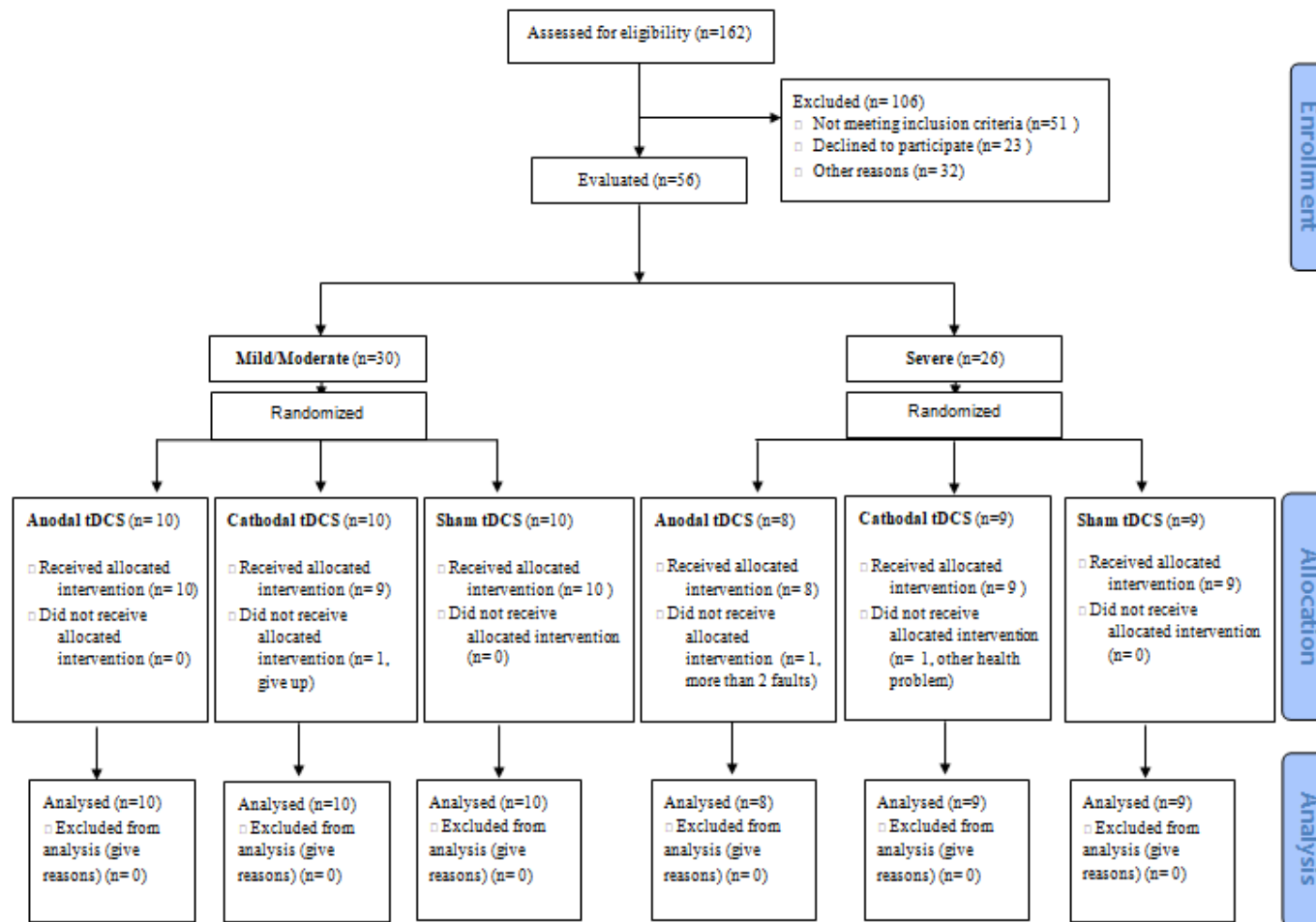


Figure 1. Flow diagram

Table 1. Sample characterization

	Mild/moderate			Severe		
	Anodal tDCS (n=10)	Cathodal tDCS (n = 10)	Sham tDCS (n=10)	Anodal tDCS (n=8)	Cathodal tDCS (n=9)	Sham tDCS (n=9)
Gender						
<i>Men, n (%)</i>	7 (70%)	6 (60%)	3 (30%)	4 (50%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Age						
<i>Years (Mean $\pm$ SD)</i>	59.4 $\pm$ 9.4	59.8 $\pm$ 10.9	56.7 $\pm$ 8.7	55.6 $\pm$ 8.3	60.6 $\pm$ 8.6	56.1 $\pm$ 11.6
Time since stroke						
<i>Months (Mean $\pm$ SD)</i>	36.4 $\pm$ 36.3	30 $\pm$ 25.8	40.2 $\pm$ 31.1	50.3 $\pm$ 39.8	35.2 $\pm$ 30.8	53.8 $\pm$ 44.6
Dominance						
<i>Right handed, n (%)</i>	10 (100%)	8 (80%)	10 (100%)	8 (100%)	8 (89%)	9 (100%)
Brain lesion side						
<i>Ips, n (%)</i>	4 (40%)	6 (60%)	3 (30%)	3 (37.5%)	6 (67%)	5 (55.5%)
FMA -UE						
<i>Score (Mean $\pm$ SD)</i>	38.2 $\pm$ 8.6	40.7 $\pm$ 14.8	44.3 $\pm$ 11.3	12.1 $\pm$ 4.8	11.1 $\pm$ 3.8	12.7 $\pm$ 3.8
MAL Amount of movement						
<i>Score (Mean $\pm$ SD)</i>	1.1 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 1.5	0.05 $\pm$ 0.12	0.03 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.18
MAL Quality of movement						
<i>Score (Mean $\pm$ SD)</i>	0.7 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 1.4	0.02 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.10
FIM						
<i>Score (Mean $\pm$SD)</i>	121.3 $\pm$ 1.1	115.2 $\pm$ 20.1	124.3 $\pm$ 5.3	112.5 $\pm$ 9.6	104.5 $\pm$ 20.1	106.8 $\pm$ 28.5

SD – standard deviation; tDCS – transcranial direct current stimulation; FMA-UE – Fugl Meyer Assessment – upper extremity; MAL – Motor activity log; FIM – functional independence measure;

Table 2. Means and standard deviation (SD) of primary and secondary outcomes for each group according to severity impairment before and

after 10 sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS)

FMA-UE – Fugl Meyer assesment – upper limb; MAL – motor activity log; FIM – functional independence measure. *P<.05, when compared with baselin

		Mild/moderate			Severe		
		Anodal tDCS (n=10)	Cathodal tDCS (n = 10)	Sham tDCS (n=10)	Anodal tDCS (n=8)	Cathodal tDCS (n=9)	Sham tDCS (n=9)
FMA-UE							
<i>Score (Mean ± SD)</i>							
	Before	38.2±8.6	40.7±14.8	44.3±11.3	12.1±4.8	11.1±3.8	12.8±3.8
	After	46.3±7.1*	46.4±12.6*	50.6±12.1*	19.1±9.3*	16.2±4.3*	17±7.0*
MAL Amount of moviment							
<i>Score (Mean ± SD)</i>							
	Before	1.1±0.8	1.6±1.5	1.7±1.5	0.05±0.1	0.03±0.05	0.19±0.18
	After	1.6±0.8*	1.8±1.5	1.9±1.3	0.2±0.2	0.15±0.2	0.34±0.3
MAL Quality of moviment							
<i>Score (Mean ± SD)</i>							
	Before	0.7±0.5	1.1±1.3	1.2±1.4	0.02±0.04	0.03±0.05	0.14±0.09
	After	1.1±0.6*	1.5±1.4	1.6±1.3	0.1±0.1	0.13±0.10	0.23±0.20
FIM							
<i>Score (Mean ± SD)</i>							
	Before	121.3±2.1	115.2±19.9	121.1±5.6	112.5±9.6	104.5±20.2	106.9±28.5
	After	123.2±1.1*	116.9±20.1*	124.3±5.3	117.2±10.6*	109.8±21.1	108.3±28.3

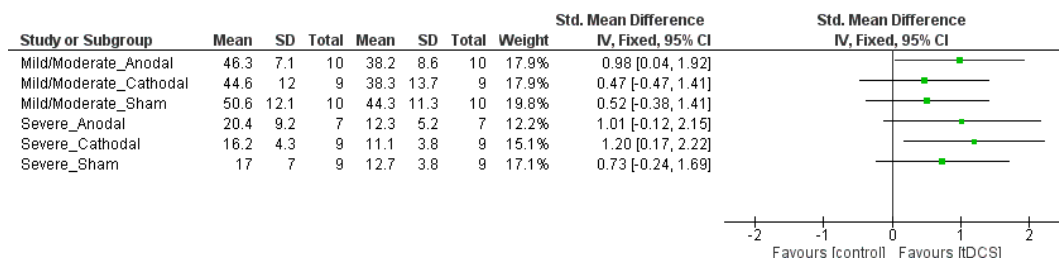


Figure 2. Effect size of each group according severity impairment

APÊNDICE D – FICHA DE AVALIAÇÃO DO ESTUDO 2

Marque qual a avaliação comportamental

AV () REAV 1 () REAV 2 ()

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

AVALIADOR: _____

Membro dominante: _____ Membro acometido: _____

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

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

1. Motricidade Reflexa: Biceps/triceps (); Máx = 2

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

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

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

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

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

4. Movimentos com e sem sinergia: Máx = 12

A) Mão a coluna lombar ()

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

B) Flexão de ombro até 90° ()

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

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

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

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

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

E) Flexão de ombro de 90° a 180° ()

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

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

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

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

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

6. Controle de punho: MÁX = 10

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

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

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

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

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

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

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

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

E) Circundução (); Total ()

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

7. Mão: MÁX = 14

A) Flexão em massa dos dedos ()

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

B) Extensão em massa dos dedos ()

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

C) Preensão 1: Articulação metacarpofalangeana (II a V) estendidas e interfalangeana distal e proximal fletidas.

Preensão contra resistência (segurar um livro) ()

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A) Tremor ()

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

B) Dismetria ()

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

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

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

PONTUAÇÃO - SEÇÃO III: _____ (máx 60)

SEÇÃO IV: _____ (máx 6)

TOTAL:

1.2 MOTOR ACTIVITY LOG – MAL 30

Atividade	Quantitativa	Qualitativa	Código
1. Acender a luz pelo interruptor			
2. Abrir uma gaveta			
3. Tirar uma peça de roupa da gaveta			
4. Tirar o telefone do gancho			
5. Passar um pano (limpar) na bancada da cozinha ou outra superfície			
6. Sair do carro (inclui apenas o movimento necessário para levantar do banco e ficar em pé fora do carro, depois que a porta estiver aberta)			
7. Abrir a geladeira			
8. Abrir uma porta girando a maçaneta			
9. Utilizar o controle remoto da TV			
10. Lavar as mãos (inclui ensaboar e enxaguar as mãos; não inclui abrir/fechar uma torneira manual)			
11. Abrir e fechar torneira de rosca ou alavanca			

12. Secar as mãos			
13. Colocar meias			
14. Tirar as meias			
15. Calçar os sapatos (inclui amarrar os cadarços e ajustar os velcros ou as tiras)			
16. Tirar os sapatos (inclui desamarrar os cadarços e soltar velcros ou as tiras)			
17. Levantar-se de uma cadeira com apoio de braço			
18. Afasta a cadeira da mesa antes de se assentar			
19. Puxar a cadeira em direção a mesa após estar assentado			
20. Levantar um copo, garrafa (de vidro ou plástico) ou lata (não precisa incluir beber)			
21. Escovar os dentes (não inclui a preparação da escova de dente ou escovar a dentadura, a menos que esta seja escovada dentro da boca)			
22. Colocar base de maquiagem, loção ou creme de barbear no rosto			
23. Usar chave para destrancar uma porta			
24. Escrever no papel (se a mão utilizada para escrever antes do derrame é a mais afetada, pontue o item. Se a mão que não escrevia antes do derrame é a mais afetada, pule o item e assinale N/A)			
25. Carregar um objeto na mão (dependurar um item sobre o braço não é aceitável)			
26. Usar um garfo ou uma colher para se alimentar (se refere a ação de levar a comida até a boca com garfo ou colher)			
27. Pentear o cabelo			
28. Levantar uma xícara pela alça			
29. Abotoar uma camisa			
30. Comer a metade de um sanduíche, tira-gosto ou petisco (qualquer alimento que se come com a mão)			

1.3 Medida de Independência Funcional

MOTOR		
1.	Realiza atividades de auto-cuidado (comer, beber ...) – ALIMENTAÇÃO	
2.	Realiza atividades matinais (escovar dentes, lavar o rosto) – HIGIENE PESSOAL	
3.	Tomar banho – LAVAR O CORPO	
4.	Vestir camisa – VESTIR METADE SUPERIOR	
5.	Vestir calça – VESTIR METADE INFERIOR	
6.	Usar o vaso sanitário (higiene)	

7.	Controle da urina (esfíncteres)	
8.	Controle das fezes (esfíncteres)	
9.	Transfere para cadeira, leito, cadeira de rodas	
10.	Transfere para vaso sanitário	
11.	Transfere para chuveiro ou banheira	
12.	Deambulação	
13.	Subir e descer escadas	
COGNITIVO		
1.	Comunicação - COMPREENSÃO	
2.	Expressão	
3.	Interação social	
4.	Resolução de problemas	
5.	Memória	

Níveis	Independência	Sem
	7 Independência completa (em segurança, em tempo normal)	
	6 Independência modificada (ajuda técnica)	Ajuda
	Dependência modificada	
	5 Supervisão	
	4 Ajuda Mínima (indivíduo $\geq$ 75%)	
	3 Ajuda Moderada (indivíduo $\geq$ 50%)	
	2 Ajuda Máxima (indivíduo $\geq$ 25%)	
	1 Ajuda Total (indivíduo $\geq$ 0% e menor que 25%)	Ajuda

2. Escala de percepção global de mudança

Desde o início do tratamento neste local, como você descreve a mudança global (se houve) nas suas limitações de atividades, sintomas, emoções e qualidade de vida em relação a sua saúde (selecione UMA opção)

Sem alterações(ou a condição piorou) - **1**

Quase na mesma, sem qualquer alteração visível - **2**

Ligeiramente melhor, mas, sem mudanças consideráveis - **3**

Com algumas melhoras, mas a mudança não representou qualquer diferença real - **4**

Moderadamente melhor, com uma mudança ligeira, mas significativa - **5**

Melhor, e com melhorias que fizeram uma diferença real e útil - **6**

Muito melhor e com uma melhoria considerável que fez toda a diferença – **7**

ANEXO A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

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

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 à 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 - ARTIGO ORIGINAL 1

Disability
and
Rehabilitation

An international, multidisciplinary journal

<http://informahealthcare.com/dre>
ISSN 0963-8288 print/ISSN 1464-5165 online

Disabil Rehabil, Early Online: 1-8
© 2015 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/09638288.2015.1055382

informa
healthcare

RESEARCH PAPER

The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial

Sérgio Rocha*, Evelyn Silva*, Águida Foerster, Carine Wiesiolek, Anna Paula Chagas, Giselle Machado, Adriana Baltar, and Katia Monte-Silva

ANEXO D - ARTIGO ORIGINAL 2

ARTIGOS ORIGINAIS

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO, FASES
DO CICLO MENSTRUAL E USO
DE ANTICONCEPCIONAL NA
EXCITABILIDADE CORTICAL DE
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Milena Guimarães Monteiro, Anna Paula Chagas*, Vanessa Mazer*, Déborah Marques*, Máira Carneiro*, Adriana Baltar*, Kátia Monte Silva**

ANEXO E - ARTIGO ORIGINAL 3

Cellular, molecular and developmental neuroscience 1

Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training?

| Maria E. Cabral^a, Adriana Baltar^a, Rebeka Borba^a, Silvana Galvão^a,
Luciana Santos^a, Felipe Fregni^b and Kátia Monte-Silva^a

ANEXO F - ARTIGO ORIGINAL 4

DEVELOPMENTAL NEUROREHABILITATION
<http://dx.doi.org/10.3109/17518423.2015.1131755>



ORIGINAL ARTICLE

Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial

Adriana Costa-Ribeiro^a, Ariadne Maux^a, Thamyris Bosford^a, Yumi Aoki^a, Rebeca Castro^a, Adriana Baltar^a, Livia Shirahige^a, Alberto Moura Filho^b, Michael A Nitsche^{c,d,e}, and Kátia Monte-Silva^a

ANEXO G - ARTIGO ORIGINAL 5

COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE 135 (2016) 105–114



ELSEVIER

journal homepage: www.intl.elsevierhealth.com/journals/cmpb

MirrARbilitation: A clinically-related gesture recognition interactive tool for an AR rehabilitation system



Alana Elza Fontes Da Gama ^{a,b,*}, Thiago Menezes Chaves ^a, Lucas Silva Figueiredo ^a,
Adriana Baltar ^a, Ma Meng ^b, Nassir Navab ^b, Veronica Teichrieb ^a, Pascal Fallavollita ^{b,c}

ANEXO H - ARTIGO ORIGINAL 6

Research in Developmental Disabilities 56 (2016) 1–9



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Developmental Disabilities



Review article

Motor cortex excitability in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis

 <http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=j.ridd.2016.01.022&domain=pdf>

T.G. Dutra, A. Baltar, K.K. Monte-Silva*

ANEXO I - ARTIGO ORIGINAL 7

ISSN 1980-5918
Fisioter. Mov., Curitiba, v. 29, n. 4, p. 723-730, Sept./Dec. 2016
Licenciado sob uma Licença Creative Commons
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5918.029.004.A008>

**Applicability of a motor rehabilitation system in stroke victims**

*Aplicabilidade de um sistema de reabilitação motora
em pacientes pós-acidente vascular encefálico*

**Maíra Izzadora Souza Carneiro, Déborah Marques De Oliveira, Adriana Baltar Do Rêgo Maciel,
Ana Cláudia De Andrade Cardoso, Verônica Teichrieb, Kátia Monte-Silva***

ANEXO J - ARTIGO ORIGINAL 8

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

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

Original Article (short paper)

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

Isis Suruagy

Adriana Baltar

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Luis Paulo Gomes

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil

Marina Berenguer

Arnele Dornelas

Kátia Monte-Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

ANEXO K - ARTIGO ORIGINAL 9

Summa Psicológica UST
2017, Vol. 14, Nº 2, 72 - 83
doi:10.18774/summa-vol14.num2-339

Summa Psicológica UST (CC - BY - 3.0)
ISSN: 0718-0446 / ISSN: 0719-448x
<http://summapsicologica.cl/>

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA EXCITATÓRIA SOBRE A
ATENÇÃO DE ADULTOS COM SINTOMAS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

Excitatory non-invasive brain stimulation over attention of adults with symptoms of
Attention-deficit hyperactivity disorder

Tarcisio Dutra, Águida Foerster, Adriana Baltar, María Lucia Gurgel, Katia Monte-Silva
Federal University of Pernambuco, Brasil

ANEXO L - ARTIGO ORIGINAL 10

American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Articles Ahead of Print
DOI: 10.1097/PHM.0000000000000956

**Evidence of the homeostatic regulation with the combination of transcranial
direct current stimulation and physical activity**

Adriana Baltar¹; Fernanda Nogueira¹; Déborah Marques¹; Maíra Carneiro¹;

Kátia Monte-Silva¹

ANEXO M - ARTIGO ORIGINAL 11

Journal of the Neurological Sciences 390 (2018) 172–177



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

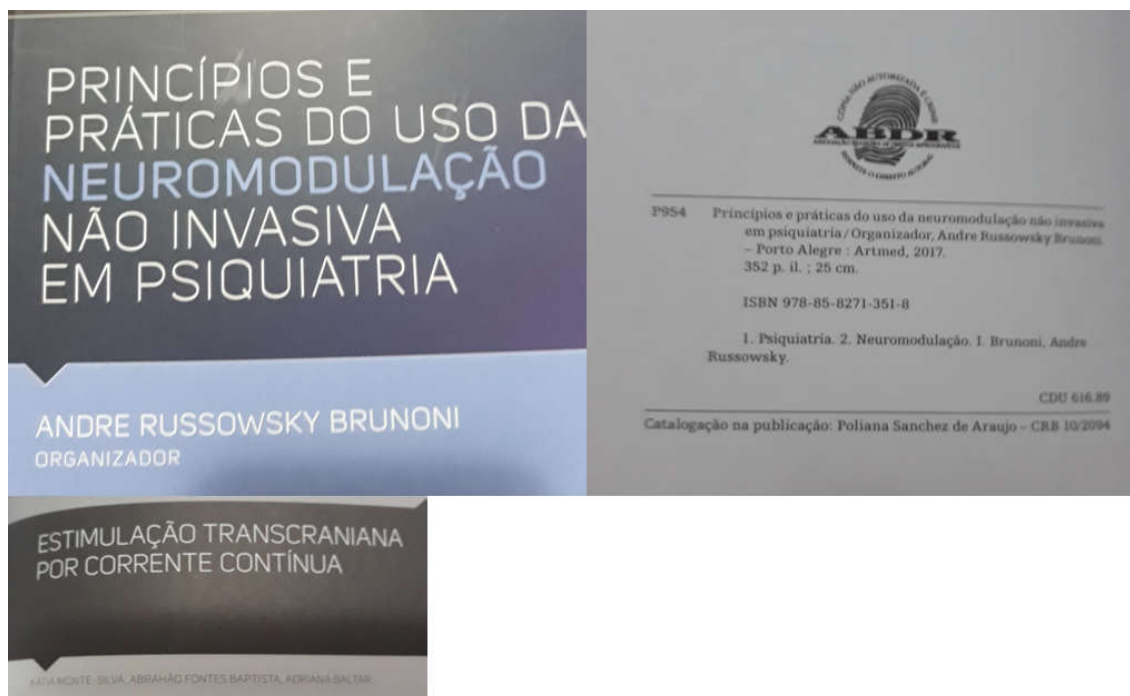


Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals



Anna Paula Chagas^a, Milena Monteiro^a, Vanessa Mazer^a, Adriana Baltar^a, Déborah Marques^a,
Maíra Carneiro^a, Maria das Graças Rodrigues de Araújo^a, Daniele Piscitelli^{b,c},
Kátia Monte-Silva^{a,*}

ANEXO N – CAPÍTULO DE LIVRO



**ANEXO O - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO
INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015)**



**ANEXO P - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO ORAL E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO
INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015)**



**ANEXO Q - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO VIII SIMPÓSIO
INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO (2015)**



**ANEXO R - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER E PUBLICAÇÃO DE RESUMO: ANAIS DO 4º CONGRESSO
BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL (2016)**



Certificamos que o trabalho intitulado

Potencializando o desempenho motor pela neuromodulação cerebelar: um estudo crossover

de autoria de

Lorena Figueiredo de Melo; ; Lorena Figueiredo de Melo, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Marina Almeida de Mello, Matheus Cavalcanti Pinho, Livia Shirahige Gomes do Nascimento, Kátia Monte-Silva

foi apresentado no **4º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional - 4º COBRAFIN**,
realizado de 7 a 9 de setembro de 2016 na cidade de Recife, Pernambuco.

Recife, 09 de setembro de 2016.

**ANEXO S - PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO
FORMATO PÔSTER NO XXIV SIMPÓSIO DO CÉREBRO (2016)**



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



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

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

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

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

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



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



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

Jocemar Ilha
Dr. Jocemar Ilha
Presidente do V COBRAFIN