

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**MARCELA ALINE FERNANDES BRAGA**

**RELAÇÃO ENTRE FUNCIONALIDADE DO MEMBRO  
SUPERIOR E FATORES NEUROTRÓFICOS EM  
INDIVÍDUOS PÓS ACIDENTE VASCULAR  
ENCEFÁLICO (AVE) NA FASE AGUDA**

BELO HORIZONTE

2013

**MARCELA ALINE FERNANDES BRAGA**

**RELAÇÃO ENTRE FUNCIONALIDADE DO MEMBRO  
SUPERIOR E FATORES NEUROTRÓFICOS EM  
INDIVÍDUOS PÓS ACIDENTE VASCULAR  
ENCEFÁLICO (AVE) NA FASE AGUDA**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
como requisito para conclusão do  
Curso de Pós-Graduação *Lato  
Sensu* em Neurociências do  
Instituto de Ciências Biológicas da  
Universidade Federal de Minas  
Gerais.

*Orientadora: **Paula Luciana Scalzo***

Belo Horizonte

2013



## **RESUMO:**

O tamanho e local da área lesada no insulto isquêmico após o acidente vascular encefálico (AVE) determinam diretamente o desfecho clínico do paciente. As alterações bioquímicas, fisiológicas e funcionais na área peri-infarto são influenciadas por fatores neurotróficos, principalmente, pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Essa é a neurotrofina mais amplamente distribuída no sistema nervoso central, exercendo diversas funções na neuroplasticidade cerebral. Estudos com modelos animais sugerem que as alterações dos níveis extracelulares de BDNF no tecido cerebral, após um insulto isquêmico, poderiam repercutir em mudanças nos seus níveis circulantes periféricos. Muitos estudos com pacientes com doenças neurodegenerativas mostram alterações nesses níveis, como na doença de Parkinson e doença de Alzheimer. Entretanto, são limitados os estudos mensurando níveis de BDNF em pacientes pós-AVE na fase aguda e correlacionando com o desfecho clínico. Assim, este estudo tem por objetivo investigar uma possível relação entre níveis periféricos de BDNF com a gravidade dos sinais e sintomas neurológicos, força muscular de preensão e funcionalidade de membro superior em pacientes na fase aguda pós-AVE internados em unidade de referência para esta patologia.

**ABSTRACT:**

The size and location of the affected area of the ischemic injury after stroke determine directly the clinical outcome of the patient. Biochemical , physiological and functional changes in the peri-infarct area are influenced by neurotrophic factors, mainly by brain -derived neurotrophic factor ( BDNF ) . This is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system (CNS), exerting several functions in brain neuroplasticity . Studies with animal models suggest that changes in extracellular levels of BDNF in the brain tissue after an ischemic insult, could changes in their peripheral circulating levels. Many studies of patients with neurodegenerative diseases show changes in these levels , as in Parkinson's disease and Alzheimer's disease . However, there are limited studies measuring levels of BDNF in post-stroke patients in the acute phase and correlate with the clinical outcome . Thus, this study aims to investigate the possible relationship between peripheral BDNF levels with the severity of neurological signs and symptoms, muscle grip strength and upper limb function in inpatients with acute stroke admitted to the unit for this pathology.

## **SUMÁRIO**

<b>1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....</b>	<b>07</b>
<b>2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Objetivos Específicos.....</b>	<b>15</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5. ANÁLISE CRÍTICA DA VIABILIDADE PRÁTICA EM TERMOS ÉTICOS E RECURSOS TÉCNICOS, HUMANOS E FINANCEIROS.....</b>	<b>20</b>
<b>6. CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES.....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>22</b>

## 1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

O acidente vascular encefálico (AVE) está frequentemente associado com algum grau de incapacidade funcional e piora da qualidade de vida. As deficiências neurológicas que incluem perda sensorial, hemiparesia, hemianopsia e/ou déficits cognitivos (CHEATWOOD *et al.*, 2008) são consequências do evento e é resultado de alterações bioquímicas e neurofisiológicas. Neste processo, os fatores neurotróficos têm um papel central, considerando seus efeitos na neuroplasticidade cerebral (KIM *et al.*, 2012).

As neurotrofinas são uma família de proteínas, essenciais para o desenvolvimento, diferenciação e sobrevivência dos neurônios. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a neurotrofina mais amplamente distribuída no sistema nervoso central (SNC). O BDNF é principalmente sintetizado pelos neurônios e está presente em grandes quantidades no cérebro adulto, onde ele desempenha um papel crucial na função neuronal. Muitos estudos demonstraram que o BDNF apresenta inúmeras funções, incluindo a regulação do crescimento e orientação axonal e dendrítico, a participação na liberação de neurotransmissores e potenciação em longo prazo. Assim, o BDNF tem emergido como um importante regulador da plasticidade sináptica (TEIXEIRA, 2010).

Em condições normais, o BDNF pouco atravessa a barreira hematoencefálica e é encontrado em quantidades desprezíveis periféricamente. E sua concentração no cérebro parece ser uma fonte adicional de BDNF presente no plasma. No entanto, quando há uma condição patológica, como nas lesões vasculares do SNC, o transporte do BDNF pode ser importante durante a fase pós-isquêmica. Acredita-se que nessa situação clínica haveria uma alteração substancial dos níveis extracelulares de BDNF no tecido cerebral, o que poderia repercutir em mudanças nos seus níveis séricos e plasmáticos (DiLAZARO *et al.*, 2007).

Estudos têm demonstrado uma alta correlação entre a expressão de BDNF no cérebro e seus níveis periféricos em animais, sugerindo a mesma relação em humanos (BÉJOT *et al.* 2011).

O BDNF cerebral tem sido bastante estudado em modelos animais submetidos à lesão cerebral isquêmica. Os estudos mostram de forma consistente que os níveis de BDNF no tecido cerebral aumentam significativamente após a lesão, o que sugere o seu papel na plasticidade. Em humanos com doenças neurológicas, muitos estudos evidenciam alterações na expressão de BDNF, principalmente naquelas em que o sistema motor está afetado, como a doença Parkinson (DP), doença de Huntington, Coreia de Sydenham e distonia (TEIXEIRA, 2010). Há também descrição da alteração da expressão dessa neurotrofina em idosos com quadros demenciais e doenças psiquiátricas, como no déficit cognitivo moderado, doença de Alzheimer e depressão (YANG, 2010). Porém, são escassos os estudos mensurando os níveis de BDNF em pacientes pós-AVE e não se sabe se esses níveis são modificados nesta situação clínica (BÉJOT *et al.*, 2011).

Ainda se observa uma lacuna entre estudos de neuroproteção em modelos animais e pacientes pós-AVE. O estudo de drogas usadas para o tratamento desses pacientes foi iniciado na década de 80 e ainda está em desenvolvimento. A neuroproteção, por meio do uso de BDNF ou outro fármaco, tem como objetivo principal interferir em eventos da isquemia com foco em um ou mais mecanismos do dano cerebral, bloqueando o processo patológico e prevenindo a morte neuronal na zona de penumbra ou zona peri-infarto. Essa concepção envolve a inibição de eventos moleculares patológicos dos quais, eventualmente, gera influxo de cálcio, ativação de radicais livres e morte neuronal (BROUSSALIS, 2012).

Se a neuroproteção tem resultados promissores, por que não está bem estabelecida ainda? Apesar de dados animadores de pesquisas experimentais com modelos animais, demonstrando grande redução no volume de infarto patológico em isquemias focais e globais, quase todos os ensaios clínicos de terapias neuroprotetoras, até hoje, não são bem sucedidos.

A explicação se deve por alguns fatores, tais como, tempo da janela de atuação, diferentes medidas de desfecho, diferenças na avaliação, diferentes comorbidades e diferenças na variedade fisiológica.

A janela de atuação se refere ao tempo em que há a isquemia e o momento em que há intervenção. Em modelos animais, a droga neuroprotetora é dada em um período curto de tempo após a indução do AVE ou mesmo antes de ocorrer a oclusão do vaso. Já em ambiente clínico, pode haver um tempo substancialmente maior entre os sintomas e a administração da droga. Quanto aos desfechos avaliados, tem-se a diferença entre avaliação de imagem e corte histológico em modelos animais para verificar tamanho da lesão e redução do volume de infarto e em humanos os desfechos avaliados são medidas funcionais e/ou clínicas. Estudos clínicos mostram importantes desfechos até três meses após o evento, sendo considerados resultados do uso de drogas, comorbidades, intensidade de tratamentos de reabilitação e a influência de fatores sociais e ambientais, dentre outros. As comorbidades são frequentemente controladas em modelos animais, porém não é possível serem excluídas em pacientes, visto que muitos têm comorbidades prévias, como doenças cardiovasculares, e uso de diversas medicações. Por fim, as diferenças fisiológicas, tais como a pressão arterial, temperatura e diferentes metabólitos, são bem controlados em ambiente experimental, porém, em pacientes em ambiente clínico, este controle não é possível ser realizado tão rigorosamente (BROUSSALIS, 2012).

Apesar de ser limitada a generalização e aplicação dos achados em modelos experimentais na prática clínica, os mesmos fornecem subsídios para a pesquisa clínica. Os modelos animais sugerem uma janela de tempo limitada de elevada plasticidade cerebral logo após o AVE. A maior parte da recuperação vista nesses modelos acontece primordialmente no primeiro mês após a isquemia. Há um série de eventos, começando com as mudanças na sinalização célula-célula e outros eventos moleculares no tecido peri-infarto, que levam à

recuperação da função dentro do córtex motor e sensorial (KRAKAUER, 2012). No entanto, achados de modelos animais têm poucos efeitos sobre a proposição da reabilitação em humanos.

Mapas corticais sensoriais são altamente plásticos dentro das primeiras duas semanas após a isquemia. Dentro de três dias após o evento, a estimulação sensorial unilateral leva à ativação do córtex sensorial deste mesmo lado, em oposição à ativação do lado contralateral normal. Então, duas semanas mais tarde, o córtex peri-infarto (CPI) recupera a capacidade de resposta e há uma ativação diminuída no córtex contralateral à lesão. Medidas de ressonância magnética funcional (RMf) mostram correlação entre o grau de mudança da capacidade de resposta cortical sensorial recuperada no CPI e o nível de recuperação sensorial. Em nível celular, ocorre morfogênese dendrítica, simultaneamente com a expansão em mapas corticais. O primeiro mês após o AVE é um intenso período de reorganização da arquitetura das espinhas dendríticas. Como elas são as estruturas de recepção do estímulo para ativar neurônios piramidais, essa mudança estrutural neuronal é provavelmente parte do substrato para a restauração da atividade no CPI. Em paralelo, estudos eletrofisiológicos mostram um período de diminuição da capacidade de resposta no CPI adjacente à lesão e esse processo se desenvolve ao longo do primeiro mês (KARKAUER, 2012).

No córtex motor, na região peri-isquêmica, há uma hipoexcitabilidade durante várias semanas após o infarto. Essa hipoexcitabilidade prejudica sua capacidade de respostas a entradas de estímulos aferentes e a ativação dos neurônios motores inferiores. A reduzida excitabilidade do córtex motor peri-infarto após o AVE é resultado de uma redução da recaptção do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) por astrócitos reativos. Este é um achado importante visto que estes receptores que mediam a sinalização tônica do GABA podem ser alvo de agentes farmacológicos, que restaurariam os níveis

normais de excitabilidade dos neurônios motores corticais e promoveriam melhora na recuperação funcional (KARKAUER, 2012)

Além da inibição aumentada, há evidências de diminuição de excitação do córtex motor peri-infarto durante o primeiro mês após a isquemia. O principal neurotransmissor excitatório no cérebro é o glutamato, que sinaliza por meio da ativação do AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico) e do NMDA (N-metil-D-aspartato). A sinalização excitatória normal através do receptor de AMPA é um elemento importante na recuperação motora após um AVE. Sendo assim, um aumento da atividade do receptor de AMPA nas primeiras semanas após o evento isquêmico melhoraria a recuperação motora. Essa melhoria na recuperação motora com a modulação dos receptores AMPA ocorre por meio da indução do BDNF. A sinalização excitatória pós-AVE no CPI controla a recuperação motora através da indução local de BDNF em circuitos adjacentes. Pode ter efeitos diretos sobre as sinapses, mas também afeta a angiogênese e outros aspectos da remodelação do cérebro após a isquemia (KARKAUER, 2012) e essa poderia ser uma fonte de intervenção químico-farmacológica.

Como em diversos achados citados acima e reforçado por estudos experimentais animais, o aumento dos níveis de BDNF pode ser um fator protetor para o tecido lesionado e promover maior plasticidade mesmo quando infundidos diretamente no tecido cerebral. Em modelos animais experimentais de AVE com oclusão da artéria cerebral média (ACM) em que após a isquemia foi infundido o BDNF, sozinho ou conjugado com uma molécula para facilitar seu transporte, foi observada redução do volume da área lesada e melhora funcional (PARDRIGDE, 2006).

Já estudos com pacientes pós-AVE em fase aguda investigaram se estes achados se repetiriam. Assim, Di LAZARO *et al.* (2007) não observaram correlação entre o tamanho da

lesão e a gravidade da mesma com os níveis plasmáticos de BDNF, em pacientes agudos em unidade de AVE.

O exercício físico como indutor de neuroproteção tem despertado interesse de pesquisadores em todo mundo. Em estudos que mensuraram níveis de BDNF em amostras de pessoas saudáveis após exercício resistido, demonstrou-se que há um aumento significativo logo após o exercício, porém a mesma é transitória e decai com o tempo. Parece haver uma relação entre a contração muscular e sua regulação sobre a produção do BDNF (YARROW, 2010). Algumas outras variáveis como treinamento aeróbico e treinamento de força têm sido investigadas visto que há hipóteses acerca do aumento dos níveis de BDNF após estes exercícios. Dois estudos, realizados com pacientes jovens e de meia idade avaliaram força muscular e sua correlação com BDNF periférico, porém em ambos não houve efeito significativo (Levinger et al. 2008; SchiVer et al. 2009 apud GOKINT, 2010). Alguns estudos destacam que o tipo de exercício parece ser um fator crítico para verificar aumento nos níveis dessa neurotrofina. É o que aponta o estudo de ÁRIDA *et al.* (2010), em que músculos de tamanhos diferentes, pequenos como dos braços e maiores como das pernas, foram avaliados com dinamômetro isocinético e não apontou diferenças após treinamento agudo de força (CORREIA, 2010).

Em casos em que há condições clínicas como doença de Parkinson e esclerose múltipla, estudos sobre a neuroproteção geram grandes expectativas de nova proposta interventiva, visto que o tratamento existente é muitas vezes paliativo e ineficaz em parar ou reverter o processo neurodegenerativo (YAN YAN HE, 2013). Assim, obtendo a possibilidade de aumentar os níveis de BDNF, como com exercícios de força, por exemplo, os mesmos teriam impacto positivo nos desfechos como manter ou aumentar a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos na substância negra.

Porém, o impacto de exercícios resistidos, treinamento de força, exercícios aeróbicos, estimulação elétrica funcional pós-AVE tem sido constantemente investigados, para verificar sua efetividade no retorno motor e funcionalidade bem como sua influência na regulação positiva do BDNF. Em estudo experimental animal, os mesmos foram submetidos a exercícios ativos, passivos e na esteira (forçados). Neste caso, todos tiveram desfechos de comportamento motor melhor do que o grupo controle que não teve qualquer intervenção e destacou-se que o exercício forçado gera grande quantidade de estresse. Assim, avaliando custo-benefício, o exercício ativo promove maiores sínteses de BDNF no hipocampo (ZHENG KE, 2011). Reforçando este achado QUIRIÉ *et al.* (2011) demonstraram em experimento animal que o exercício alterava os níveis de BDNF no hipocampo, logo após um evento, corroborando os achados na literatura.

Estudos correlacionando BDNF, exercícios ativos, resistidos e de reabilitação que se correlacionem com comportamento motor após AVE são mais comumente encontrados em pesquisas com modelos animais. Sendo assim, estudos na fase aguda após o AVE, mensurando níveis circulantes de fatores neurotróficos que estão intimamente relacionados com o processo de recuperação e correlacionando esses níveis com medidas de estrutura e função do corpo, bem como nível de funcionalidade, poderiam fornecer dados importantes sobre o momento e a sequência de eventos para recuperação da função nesses pacientes.

## 2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O Acidente Vascular Encefálico continua sendo um grande problema de saúde. Seu impacto sobre o custo humano e econômico é enorme. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 15 milhões de pessoas sofrem AVE em todo o mundo a cada ano. Destes, cinco milhões morrem e outros cinco milhões permanecem com alguma deficiência, seja ela motora, sensorial, cognitiva e/ou funcional (BROUSSALIS, 2012).

No Brasil, em 2009, houve 160.621 internações por doenças cerebrovasculares segundo os dados disponibilizados pelo domínio público do Sistema de Saúde –DATASUS do Ministério da Saúde. A taxa de mortalidade foi de 51,8 a cada grupo de 100.000 habitantes (ALMEIDA, 2012).

Estudos sobre o AVE tornam-se bastante relevantes visto que essa condição clínica representa a terceira causa de morte em vários países do mundo e é a principal causa de incapacidade física e mental (COSTA *et al.*, 2011). Entretanto, são limitados os conhecimentos sobre os fatores que interferem nos processos de neuroplasticidade cerebral, como os níveis de fatores neurotróficos e a relação desses níveis com medidas quantitativas que avaliam o retorno motor em pacientes pós-AVE na fase aguda durante sua hospitalização.

### **3. OBJETIVO**

Avaliar se há relação entre função motora e funcionalidade do membro superior de pacientes pós-AVE agudo com os níveis circulantes de BDNF no sangue periférico.

#### **3.1 Objetivos Específicos**

- Avaliar a gravidade do desfecho clínico em indivíduos pós-AVE na fase aguda;
- Avaliar a função motora e capacidade funcional do membro superior afetado em indivíduos pós-AVE na fase aguda;
- Mensurar níveis periféricos de BDNF em indivíduos pós-AVE na fase aguda;
- Avaliar se há a relação entre gravidade do desfecho clínico, função motora e capacidade funcional do membro superior afetado com os níveis periféricos de BDNF em indivíduos pós-AVE na fase aguda.

#### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal que será submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. O estudo será realizado no Centro de Referência em AVE do Hospital Universitário Risoleta Neves.

Serão recrutados pacientes com diagnóstico clínico de acidente vascular encefálico isquêmico. O diagnóstico será confirmado por avaliação clínica realizada por neurologista competente associado a exame de imagem (Tomografia computadorizada - TC) realizado nas primeiras 24 horas da internação do paciente e demais exames, como laboratoriais, ecocardiograma e duplex de carótidas a critério do médico assistente para definição do mecanismo da lesão, durante a primeira semana de internação hospitalar. Serão excluídos pacientes com diagnóstico de AVE hemorrágico ou pacientes apresentando AVE isquêmico, mas trombolisados e com transformação hemorrágica, bem como serão excluídos pacientes com comorbidades prévias conhecidas como doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson, doença de Alzheimer, dentre outras) e doenças psiquiátricas (como esquizofrenia e depressão maior) visto que estas condições afetam por si só os níveis plasmáticos de BDNF (TEIXEIRA, 2010). Pacientes afásicos também serão excluídos visto que alterações de linguagem interferem na mensuração da cognição por protocolo conforme proposto.

Após a internação do paciente e estabilização hemodinâmica, será avaliada a gravidade do desfecho clínico por meio da Escala de Doença Cerebrovascular do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIHSS). O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) será utilizado para avaliar a função cognitiva. A função motora e capacidade funcional do membro superior afetado serão avaliadas por meio do dinamômetro Jamar e da Escala Fugl Meyer (EFM), respectivamente.

A NIHSS é um instrumento de investigação que mede o estado neurológico inicial na fase aguda do AVE e permite uma avaliação quantitativa dos déficits neurológicos. É válida para prever o tamanho da lesão e a gravidade do AVE e tem revelado valor prognóstico, tanto a curto quanto em longo prazo. É constituída por 11 itens (1A – nível de consciência, 1B – orientação, 1C – resposta a ordens, 2 – Movimentos oculares horizontais, 3 – Campos visuais, 4 – Movimentos faciais, 5 e 6 – Função motora dos membros superiores e inferiores, 7 – Ataxia dos membros, 8 – Avaliação sensorial, 9 – Linguagem, 10 – Articulação das palavras, 11 – Negligência ou extinção). Cada um destes itens podem receber pontuações que variam entre 0 a 4. Para cada item, uma pontuação 0 indica função normal, enquanto uma pontuação mais elevada é indicativo de algum nível de prejuízo (SANTOS, 2007).

O MEEM é uma escala de avaliação cognitiva utilizada como instrumento clínico e abrange parâmetros quanto à orientação temporal e espacial, memória imediata, cálculo, linguagem e apraxia construtiva. Pode ser utilizada para detectar perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e monitoramento de respostas a tratamentos ministrados. Tem sido também muito utilizada como instrumento de pesquisa. É amplamente utilizada no mundo e no Brasil foi padronizada seguindo cortes diferenciados para graus distintos de escolaridade (BRUCKI et. al., 2003; MACHADO, 2011; CARAMELLI, 2007). Os cortes diferenciados por anos de escolaridade foram: para analfabetos, escore igual a 20; para 1 a 4 anos de estudo, escore igual a 25; de 5 a 8 anos, 26; de 9 a 11 anos, 28; para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos, 29. (BRUCKI et. al., 2003).

O dinamômetro Jamar é um instrumento que possui duas alças paralelas, sendo uma fixa e outra móvel que pode ser ajustada em cinco níveis diferentes, para se adaptar ao tamanho da mão do paciente. Este aparelho contém um sistema hidráulico fechado que mede a quantidade de força produzida por uma contração isométrica aplicada sobre as alças e a força de prensão da mão é registrada em quilogramas ou libras (FIGUEREDO *et al.*, 2007).

Para verificar a maior força de preensão, a posição do teste foi estabelecida por estudos prévios indicando que o paciente deve estar sentado de forma confortável, posicionado com o ombro aduzido, o cotovelo fletido a 90°, o antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho que pode variar de 0 a 30° de extensão. O valor da preensão será considerada pela média de três tentativas tendo pausa de 15 segundos entre as tentativas (FIGUEREDO *et al.*, 2007).

A adoção pelo exame neurológico da Fugl Meyer baseou-se em revisão de literatura que comparou teste motores com melhor sensibilidade e predição de valores de recuperação motora em paciente pós-AVE agudo durante internação. O protocolo da Fugl Meyer mostrou-se mais sensível a variações durante o quadro agudo na mensuração da reabilitação durante o período de internação (RABADI & RABADI, 2006). As medidas propostas na Escala da Fugl Meyer são baseadas no exame neurológico e na atividade sensório-motora de membros superiores e inferiores para pacientes hemiplégicos. EFM é um sistema de pontuação numérica que avalia seis aspectos do paciente: amplitude de movimento, dor, sensibilidade, função motora da extremidade superior e inferior e equilíbrio, além da coordenação e velocidade, totalizando 226 pontos. Uma escala de três pontos é aplicada em cada item: 0 - não pode ser realizado até 2 - realizado completamente. A pontuação determina o nível de comprometimento, em que menos que 50 pontos indicam um comprometimento severo; de 50-84 um comprometimento marcante; 85-95 comprometimento moderado; e 96-99 comprometimento leve. (MAKI *et al.*, 2006).

Para a mensuração dos níveis periféricos de BDNF serão coletados aproximadamente 20 ml de sangue venoso da veia ulnar em tubos plásticos descartáveis a vácuo (marca Vacuum II) com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). As amostras serão imediatamente colocadas no gelo até a sua centrifugação a 2500 rpm por 15 minutos. Após a centrifugação, será separado apenas o sobrenadante, que consiste no plasma, e aliquoteado em

tubo cônico tipo *ependorf* de 500  $\mu$ L (marca Cral-Plast), com a identificação da amostra. As amostras serão, então, estocadas em *freezer* a  $-80^{\circ}$ C. Os níveis plasmáticos de BDNF serão mensurados por ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês “Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay”). A técnica baseia-se no uso de antígenos ou anticorpos marcados com uma enzima, de forma que os conjugados resultantes tenham atividade tanto imunológica quanto enzimática. Apresenta um dos componentes (antígeno ou anticorpo) fixado sobre um suporte adsorvente, o complexo antígenoanticorpo-conjugado fica imobilizado, e a reação pode ser facilmente revelada mediante a adição de um substrato específico que poderá atuar com a enzima produzindo uma cor visível a olho nu ou quantificável mediante o uso de técnicas colorimétricas e espectrofotométricas. Serão utilizados kits comerciais *DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA* (BÉJOT, 2011; COELHO *et al.*, 2012).

A análise dos dados será feita por meio de estatística descritiva. Para a comparação e correlação entre as variáveis serão utilizados testes paramétricos ou não paramétricos de acordo com a distribuição de normalidade das variáveis. O programa estatístico utilizado será o SPSS (versão 15.0), considerando  $p < 0,05$  como nível de significância.

## **5. ANÁLISE CRÍTICA DA VIABILIDADE PRÁTICA EM TERMOS ÉTICOS E RECURSOS TÉCNICOS, HUMANOS E FINANCEIROS**

A amostra de paciente será recrutada na Unidade de Acidente Vascular Encefálico de um Hospital Universitário de Referência – Hospital Risoleta Neves. A equipe técnica tem treinamento prévio para aplicação das escalas NIHSS, EFM e MEEM. A proposta deste estudo é bastante viável visto que a aluna proponente é a profissional inserida no serviço onde serão coletados os dados. Os recursos para realização deste projeto serão provenientes da verba obtida por meio do Edital Doutor Recém-Contratado da UFMG (2011 e 2012) da orientadora.

## 6. CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES

Atividades	2014				2015			
	1° T	2° T	3° T	4° T	1° T	2° T	3° T	4° T
Revisão de literatura	X	X	X	X				
Realização de créditos	X	X	X	X				
Recrutamento de pacientes e coleta de dados			X	X	X	X		
Mensuração dos níveis de BDNF						X	X	
Análise dos dados						X	X	X
Elaboração da dissertação					X	X	X	X
Escrita do artigo científico					X	X	X	X
Defesa da dissertação								X

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. R. M. Análise epidemiológica do Acidente Vascular Cerebral no Brasil. *Rev Neurocienc.* V. 20, N. 4, pág. 481-482, 2012.

ÁRIDA, R. et. al. BDNF Response To Arms Versus Legs Strength Exercise: 2529. *Medicine and science in Sport and exercise.* V. 42, N. 2, Supl. , pág. 658, 2010.

BÉJOT, Y. et. al. Circulating and Brain BDNF Levels in Stroke Rats. Relevance to Clinical Studies. *Plos one*, V. 6, N. 12, 2011.

BROUSSALIS, E. et. al. Foundation review: Current therapies in ischemic stroke. Part B. Future candidates in stroke therapy and experimental studies. *Drug Discovery Today* . V. 17, N. 13/14, 2012.

BRUCKI, S. M.D. et al . Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 61, n. 3B, Sept. 2003.

CARAMELLI, P. et. al. Avaliação cognitiva breve de paciente atendidos em ambulatório de Neurologia geral. *Arq. NeuroPsiquiatr*, V. 65, N. 2-A, pág. 299-303, 2007.

CHEATWOOD, J. L; EMERICK, A. J; KARTJE, G. L. Neuronal plasticity and functional recovery after ischemic stroke. *Topic in Stroke Rehabilitation.* V.15, N. 01, Jan/Fev, 2008.

CORREIA, P. R. et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics*, V.65, N. 11, pág. 1123-1126, 2010.

COSTA, F. A.; SILVA, D. L. A.; ROCHA, V. M. Severidade clínica e funcionalidade de pacientes hemiplégicos pós-AVC agudo atendidos nos serviços públicos de fisioterapia de Natal (RN). *Ciência e Saúde Coletiva*, V. 16, S. 1, Pág. 1341-1348, 2011.

COELHO, F. M. et. al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, V. 54, Pág. 415-420, 2012.

FIGUEIREDO, I. M. et. al. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta fisiátr*, V. 14, N. 2, pág. 104-110, 2007.

GOEKINT, M. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* V. 110, N. 2, pág. 285- 293.

KRAKAUER, J.W; CARMICHAEL, S. T; CORBET, D; WITTENBERG, G. F. Getting eurorehabilitation right: What can be learned from animal models. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, V. 26, N. 8, 2012

KIM, J. M. et. al. Associations of BDNF Genotype and Promoter Methylation with Acute and Long-Term Stroke Outcomes in an East Asian Cohort. *Plos one*, V. 07, N. 12, 2012.

MACHADO, J. C. et. al . Declínio cognitivo de idosos e sua associação com fatores epidemiológicos em Viçosa, Minas Gerais. *Rev. bras. geriatr. gerontol.*, Rio de Janeiro , V. 14, N. 1, mar. 2011.

MAKI, T. et. al. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl Meyer no Brasil. *Revista Brasileira de fisioterapia*. V.10, N. 2, pág, 177-186, 2006.

PARDRIGDE, W. M.; ZHANG, Y. Blood–brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Research*. Pág. 227-229, 2006.

QUIRIÉ, A. et al. Physical exercise and bdnf after ischemic stroke. *Fundamental & clinical pharmacology* . V. 25, Sup. 1, 2011.

RABADI, M. H.; RABADI, F. M. Comparison of the action research arm test and the Fugl-Meyer Assessmet as Mensure of upper extremity motor weakness after stroke. *Arch Med Rehabil*. V. 87, pág. 962-966, 2006.

SANTOS, A. S. Validação da Escala de Avaliação da Qualidade de vida na Doença Cerebrovascular isquêmica para a língua portuguesa. 2007, Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.2007.

TEIXEIRA, A.L; BARBOSA, I.G; DINIZ, B. S.; KUMMER, A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in Medicine*. V. 4, N. 6, pág. 871, Dec, 2010.

V. Di LAZARO, V. et. al. BDNF plasma levels in acute stroke. *Neuroscience Letters*. V. 422, Pág. 128–130, 2007.

YAN YAN HE et al. Role of BDNF in Central Motor Structures and Motor Diseases. *Molecular neurobiology*. V. 48, N. 3, pág.783-793, 2013.

YANG, L. et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. V. 26, pág.495–502, 2010.

YARROW, J. F. et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience Letters*. V. 479, N.2, pág. 161-165, 2010.

ZHENG KE. et al. The Effects of Voluntary, Involuntary, and Forced Exercises on Brain-derived Neurotrophic Factor and Motor Function Recovery: A Rat Brain Ischemia Model. *Plosone*. V. 6, N. 2, 2011.