

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de pós-graduação em Neurociências e suas fronteiras

**CONECTIVIDADE DAS REDES NEURAIS APÓS ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO (AVE) E NA RECUPERAÇÃO DOS DÉFICITS
SENSORIOMOTORES – REVISÃO DE LITERATURA**

Tamires Mariana de Freitas Vieira

BELO HORIZONTE

2017

TAMIRES MARIANA DE FREITAS VIEIRA

**CONECTIVIDADE DAS REDES NEURAIS APÓS ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO (AVE) E NA RECUPERAÇÃO DOS DÉFICITS
SENSORIOMOTORES – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a especialização em “Neurociências e suas fronteiras”- UFMG, como requisito à obtenção de título.

Orientador: André Ricardo Massensini

BELO HORIZONTE

2017

043 Vieira, Tamires Mariana de Freitas.

Conectividade das redes neurais após Acidente Vascular Encefálico (AVE) e na recuperação dos déficits sensoriomotores: revisão de literatura [manuscrito] / Tamires Mariana de Freitas Vieira. – 2017.

40 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: André Ricardo Massensini.

Trabalho de conclusão de curso apresentado à especialização em “Neurociências e suas fronteiras” - UFMG, como requisito à obtenção de título.

1. Neurociências - Teses. 2. Circuitos neurais. 3. Redes neurais (Neurobiologia). 4. Acidente vascular cerebral. 5. Córtex Sensório-Motor. I. Massensini, André Ricardo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

RESUMO

INTRODUÇÃO. Um desafio importante é identificar os mecanismos neurais envolvidos com os déficits e a reabilitação sensório-motora após o AVE. Esperamos que ao explorar a conectividade da rede neural auxiliie a compreender os efeitos do AVE sobre a função cerebral. Hipotetizamos que o prejuízo causado pelo AVE sobre a função cerebral e nos déficits sensoriomotores estão relacionados a interrupção ou mudanças patológicas das conexões das redes neurais e da atividade anormal neuronal. **OBJETIVO:** Identificar e revisar a bibliografia estudos que utilizaram métodos de análise não-invasivos para descrever os efeitos do AVE sobre a conectividade das redes neurais nas regiões sensório-motoras e durante a recuperação/reabilitação sensório-motora. **METODOLOGIA:** Busca eletrônica por referências literárias no período de 2010 a 2015 e a seleção manual dos textos. **RESULTADOS.** Com a metodologia empregada obtivemos um total de 26 estudos incluídos na revisão. **DISCUSSÃO.** A atividade neural no córtex sensório-motor ipsilesional é observado nas fases iniciais e posteriores do AVE. A persistência do excesso da atividade do hemisfério contralesional na fase crônica está associado a má recuperação sensório-motora. Mudanças na conectividade funcional durante a recuperação motora não envolveram todas as regiões cerebrais na mesma extensão. Os dados demonstram uma forte associação entre o dano do trato corticoespinhal e o comprometimento motor decorrente do AVE, porém, há uma ligação complexa entre a comunicação neuronal e a conectividade neuroanatômica. Pacientes mais gravemente comprometidos tem: diminuição na interação das regiões motoras corticocorticais do hemisfério ipsilesional e aumento na interação das regiões motoras corticocorticais do hemisfério contralesional, abolição da conectividade funcional das áreas corticais com o cerebelo; e danos graves ao trato corticoespinhal. O achado mais relevante nas alterações da conectividade efetiva consiste na redução das interações intrahemisférica. Estudos de intervenção identificaram que há relação nas alterações da conectividade após instituir procedimentos diferentes. **CONCLUSÃO:** É necessário cautela na interpretação dos resultados. Esta revisão tenta apontar os caminhos atuais da neurociência investigando a relação do AVE e da conectividade da rede neural. Sugere-se outras investigações, pois no momento, nota-se uma cessação de novos e importantes achados.

ABSTRACT

INTRODUCTION. An important challenge is to identify the neural mechanisms involved with deficits and sensory and motor rehabilitation after stroke. We hope that by exploring the connectivity of the neural network it helps to understand the effects of the stroke on brain function. We hypothesize that the damage caused by the stroke on brain function and sensorimotor deficits are related to the interruption or pathological changes of neural network connections and abnormal neuronal activity. **OBJECTIVE:** To identify and review the literature studies that used noninvasive methods of analysis to describe the effects of the stroke on the connectivity of neural networks in sensorimotor regions and during sensorimotor recovery / rehabilitation. **METHODOLOGY:** Electronic search for literary references in the period from 2010 to 2015 and manual selection of texts. **RESULTS.** With the methodology employed, we obtained a total of 26 studies included. **DISCUSSION.** Neural activity in the ipsilesional sensorimotor cortex is observed in the early and late stages of the stroke. The persistence of the excess of the activity of the contralesional hemisphere in the chronic phase is associated with poor sensorimotor recovery. Changes in functional connectivity during motor recovery did not involve all brain regions to the same extent. The data demonstrate a strong association between corticospinal tract damage and stroke impairment, but there is a complex link between neural communication and neuroanatomic connectivity. More severely compromised patients have: decreased interaction of the corticocortical motor regions of the ipsilateral hemisphere and increased interaction of corticospinal motor regions of the contralesional hemisphere, abolition of functional connectivity of the cortical areas to the cerebellum; and severe damage to the corticospinal tract. The most relevant finding in changes in effective connectivity is the reduction of intrahemispheric interactions. Intervention studies have identified that there is a relationship in the connectivity changes after establishing different procedures. **CONCLUSION:** Caution is required in interpreting the results. This review attempts to point out the current pathways of neuroscience by investigating the relationship between stroke and neural network connectivity. Other investigations are suggested, because at the moment, there is a cessation of new and important findings.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivos específicos	9
3	METODOLOGIA.....	10
4	RESULTADOS	11
5	DISCUSSÃO	12
5.1	Acidente Vascular Encefálico (AVE) – Epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia.....	12
5.2	Conectividade das redes neurais – AVE e a recuperação sensório-motora	19
6	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma patologia de grande e grave preocupação para a saúde pública mundial (CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; BELAGAJE, 2017). Em dados epidemiológicos, representa a 2ª ou 3ª causa de morte em diversos países (LANGHORNE; BERNHARDT; KWAKKEL, 2011; CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014). Muitos pacientes que sobrevivem após o AVE apresentam sequelas decorrentes da lesão. (CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; PIN-BARRE, LAURIN, 2015). As sequelas sensoriomotoras, como a diminuição ou perda da força muscular e da sensibilidade no hemicorpo contra-lateral a região encefálica comprometida pelo AVE está entre os déficits mais prevalentes (PIN-BARRE, LAURIN, 2015; FARALLI *et al.*, 2013). Por consequência, estes déficits geram limitações nas atividades de vida diária e na participação a comunidade causando impacto negativo sobre a independência funcional (IMAN *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014). Os efeitos desta dependência levam de forma direta ou indireta ao aumento de custos e dos gastos públicos com o manejo e o cuidado dos doentes e dos sobreviventes (NUDO, 2011; IMAN *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014).

O AVE tem como característica que difere de outras patologias neurológicas seu início abrupto e repentino (FARALLI *et al.*, 2013; IMAN *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014). Na maioria dos eventos, há uma oclusão do vaso arterial com interrupção súbita do fluxo sanguíneo encefálico, isto leva a consequente morte neuronal e a uma cascata de processos em resposta a injúria (SOMMER, 2017; FARALLI *et al.*, 2013; SILASI E MURPHY, 2014). Inicialmente, o AVE causa mudanças nas funções encefálicas locais da região afetada. Logo, há uma tentativa de minimizar e conter o processo fisiopatológico nesta região (CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010; MCPHEE, 2011). Porém, sabe-se que neste esforço, há uma inflamação em curso que se estende por um período de tempo podendo até mesmo aumentar a área da lesão (WESTLAKE E NAGARAJAN, 2011; IMAN *et al.*, 2012; TULADHAR *et al.*, 2014).

Há muito tempo tem sido descrito que, o local encefálico que foi danificado pelo AVE está relacionado aos déficits subsequentes dos pacientes (FARALLI *et al.*, 2013;

NUDO, 2011). Historicamente, em várias doenças neurológicas, as observações de padrões de comprometimento foram frequentemente associadas a danos em regiões cerebrais específicas (FARALLI *et al.*, 2013; NUDO, 2011; CARTER, A. R.; SHULMAN, G. L.; CORBETTA, M., 2013). Ou seja, a regra da localização funcional, a delimitação de locais de lesão relacionados a deficiências distintas comportamentais e/ou cognitivas (CARTER, A. R.; SHULMAN, G. L.; CORBETTA, M., 2013). Esta abordagem foi vastamente difundida e amplamente aceita pela neurologia até o presente. Mesmo tendo contribuído muito para o conhecimento em neurologia também foram impostas limitações para visualizar o cérebro com uma perspectiva de rede.

O tecido vascular cerebral submetido à isquemia contém células que podem ser recuperadas por uma intervenção terapêutica, a chamada área de penumbra. Após um evento isquêmico, a região ao redor daquela área afetada é perfundida com maior fluxo sanguíneo e com menos probabilidade da morte destes neurônios (SOMMER, 2017; WESTLAKE E NAGARAJAN, 2011; IMAN *et al.*, 2012; TULADHAR *et al.*, 2014). Os neurônios da área de penumbra são principalmente disfuncionais, mas podem se recuperar (SOMMER, 2017; DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010). As bases dos protocolos atuais fundamentam-se neste local, tanto por favorecerem a intervenção farmacológica precoce, mas também por intervenções reabilitadoras. Entretanto, o tamanho final da área isquêmica e o desfecho neurológico dependem de múltiplos fatores: duração e gravidade da isquemia, etiologia e localização do infarto, mas também da idade, sexo e comorbidades (SOMMER, 2017). Assim, o AVE é um transtorno altamente complexo e heterogêneo.

A Fisioterapia como modalidade terapêutica restauradora tem sido uma das principais ferramentas utilizadas para a reabilitação dos déficits sensoriomotores em sobreviventes após AVE (POLLOCK *et al.*, 2014; PIN-BARRE, LAURIN, 2015; ARYA, PANDIAN, VERMA, GARG, 2011 FARALLI *et al.*, 2013; BELAGAJE, 2017). Existem diferentes abordagens para melhorar a reabilitação, como a estimulação cerebral, a terapia dos neurônios-espelhos, a prática mental e as terapias físicas (POLLOCK *et al.*, 2014; BELAGAJE, 2017). Muitos estudos, em seus resultados clínicos e experimentais apontam evidências favoráveis e satisfatórias sobre a recuperação sensório-motora por meio de intervenções terapêuticas (POLLOCK *et al.*, 2014; ARYA,

PANDIAN, VERMA, GARG, 2011; FARALLI *et al.*, 2013; BELAGAJE, 2017; BELAGAJE, FENG, 2013). Nos dias atuais, as teorias mais aceitas e difundidas a respeito dos efeitos neurofisiológicos da reabilitação sensório-motora recaem, principalmente, sobre a plasticidade cerebral (POLLOCK *et al.*, 2014; CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; PIN-BARRE, LAURIN, 2015; FARALLI *et al.*, 2013; BELAGAJE, 2017). A neuroplasticidade, ou seja, a capacidade de reorganização cerebral, a grande responsável pela recuperação sensório-motora (POLLOCK *et al.*, 2014; FARALLI *et al.*, 2013). Entretanto, a neuroplasticidade também é base fisiológica para outros processos neurológicos, tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com outras patologias neurológicas (DIMYAN, COHEN, 2011; LANGHORNE; BERNHARDT; KWAKKEL, 2011). A explicação mais plausível da eficácia das intervenções fisioterapêuticas seria a capacidade em modular e moldar a neuroplasticidade, a fim de, atingir um desempenho ótimo e a um nível mais próximo do indivíduo saudável (DIMYAN, COHEN, 2011; LANGHORNE; BERNHARDT; KWAKKEL, 2011; BELAGAJE, 2017; BELAGAJE, FENG, 2013). Contudo, há insuficientes fundamentos neurofisiológicos que subsidiam os achados mais relevantes na reabilitação sensório-motora. Além disto, há uma variabilidade na recuperação e flutuações sensório-motoras ao longo da reabilitação que também são pontos para questionamentos teóricos (FARALLI *et al.*, 2013; LANGHORNE; BERNHARDT; KWAKKEL, 2011).

Um desafio importante no ramo da neurociência é identificar os mecanismos neurais envolvidos com os déficits e a reabilitação sensório-motora após o AVE (NUDO, 2011). Acredita-se, que as lesões após o AVE restringem unicamente a área do infarto. Entretanto, está cada vez mais perceptível que locais distantes da lesão também apresentam modificações nas funções neuronais, pois o cérebro responde a injúria com alterações em suas funções locais e globais (CARTER, A. R.; SHULMAN, G. L.; CORBETTA, M., 2013; CARRERA, TONONI, 2014). Esta característica do AVE nos permite estudar e analisar os efeitos da lesão encefálica através do conceito de rede. Alguns trabalhos defendem que um conjunto de regiões encefálicas é incorporado em uma rede funcional maior que está em equilíbrio dinâmico com outras redes no cérebro (SIEGEL, 2016; CARTER, A. R.; SHULMAN, G. L.; CORBETTA, M., 2013; REHME E GREFKES, 2013). Logo, uma lesão estrutural local no cérebro tem a capacidade de perturbar as funções do cérebro muito além dos limites da lesão.

Uma alternativa para compreender as mudanças ocorridas na rede neural após o AVE é explorar as conexões entre as redes (SPORNS, 2005). Compreender as conexões do cérebro inclui investigações sobre a conectividade estrutural, funcional e efetiva (SPORNS, 2011; BEHRENS, T. E SPORNS, O. 2012). Há evidências crescentes de que as áreas do cérebro se comunicam através de vias físicas, bem como caminhos funcionais que podem não estar diretamente ligados à estrutura do cérebro (SPORNS, 2005; SPORNS, 2015). O avanço tecnológico da neuroimagem pode permitir a pesquisa da conectividade utilizando métodos não invasivos (BEHRENS, T. E SPORNS, O. 2012). Algumas técnicas atuais permitem medir a atividade neural *in vivo* possibilitando a observação dos processos neurais nos domínios espacial e temporal (GREFKES E GEREON, 2014). Além disto, a complexidade das interações cerebrais exige que a pesquisa das conexões das redes neurais explore diferentes escalas (micro e macroscopicamente), pois juntas podem complementar a interpretação de como o AVE pode perturbar a conectividade das redes neurais.

Nossa hipótese é que o prejuízo causado pelo AVE sobre a função cerebral e nos déficits sensoriomotores estão relacionados a interrupção ou mudanças patológicas das conexões das redes neurais e da atividade anormal neuronal em diferentes regiões encefálicas. Além disto, acreditamos que, a recuperação e a reabilitação sensório-motora após o AVE podem estar relacionadas a uma reorganização e uma compensação da conectividade ao longo do tempo. Hipotetizamos, também que, modificações favoráveis na conectividade das redes neurais através das intervenções terapêuticas podem prever um melhor prognóstico sensório-motor.

Portanto, considerando que existe um empenho teórico crescente em revelar o cérebro como uma ampla rede de conexões funcionalmente distintas, desfocando um pouco a abordagem de localização funcional, esperamos que ao explorar a conectividade da rede neural auxilie a compreender os efeitos do AVE sobre a função cerebral. Ainda, considerando que, o AVE apresenta alto índice de morbidade e dependência entre aqueles que sobrevivem, a perspectiva de conectividade pode também melhorar a nossa capacidade de correlacionar os déficits sensoriomotores com as disfunções da rede neural. E por fim, considerando, os inúmeros desfechos clínicos, a variabilidade entre sujeitos, as diferentes terapias, e os insuficientes dados

em relação ao processo neurofisiológico atribuído a reabilitação sensório-motora, a identificação das mudanças bem-sucedidas da conectividade das redes neurais relacionadas a intervenções terapêuticas podem ajudar a elucidar os pontos-chave para otimizar as terapias e assim direcionar as estratégias reabilitadoras.

2 OBJETIVOS

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura com o objetivo primário de identificar e revisar a bibliografia recente sobre estudos experimentais ou não com modelos animais ou humanos que utilizaram métodos de análise não-invasivos (eletroencefalografia, ressonância magnética funcional e tomografia computadorizada e suas variações) para descrever os efeitos do AVE sobre a conectividade das redes neurais nas regiões sensório-motoras e durante a recuperação espontânea ou reabilitação sensório-motora através de diferentes intervenções terapêuticas.

2.1 Objetivos específicos

- Rever e apresentar dados e conceitos sobre o AVE, as redes neurais e a conectividade;
- Identificar os efeitos do AVE na conectividade (estrutural, funcional e efetiva) das redes neurais das regiões sensório-motoras;
- Analisar a relação entre a conectividade (estrutural, funcional e efetiva) das redes neurais e os déficits sensoriomotores após o AVE;
- Analisar a relação entre a conectividade (estrutural, funcional e efetiva) das redes neurais e a recuperação espontânea sensório-motora após o AVE;
- Analisar a relação entre a conectividade (estrutural, funcional e efetiva) das redes neurais e diferentes modalidades de intervenções reabilitadoras sobre a recuperação sensório-motora após o AVE.

3 METODOLOGIA

O delineamento metodológico deste estudo caracterizou-se por uma revisão da literatura orientada pela busca eletrônica por referências literárias e a seleção manual dos textos.

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa dos artigos relevantes foi a consulta no periódico CAPES, na base de dados *PubMed* e *MEDLine*. A pesquisa foi delimitada a referenciais publicados no período de 2010 a 2015, mas outros estudos relevantes foram inseridos excluindo-se o critério do tempo. Para o levantamento das publicações foram utilizadas as palavras-chave em Inglês: *neuronal circuits* ou *neural networks* ou *brain networks*, e *stroke*, *connectivity*, *recovery* ou *sensorimotor*.

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- artigos científicos revisados por pares originais indexados no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015;
- delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos prospectivos ou não) ou não-experimentais;
- características da população: animais ou humanos (adultos ou idosos), com AVE isquêmicos ou hemorrágicos, corticais ou subcorticais, agudo ou crônico, déficits sensoriomotores de membros superiores e/ou inferiores;
- indivíduos submetidos ou não a intervenções reabilitadoras (fortalecimento muscular ou treinamento de tarefa específica, treinamento funcional ou restrição de movimento induzida ou prática mental ou ambiente enriquecido ou eletroestimulação profunda/superficial ou drogas estimulantes do sistema nervoso central ou outras terapias físicas);
- metodologia de análise utilizando eletroencefalograma ou ressonância magnética ou tomografia computadorizada e suas variações durante o

estado de repouso ou durante a realização de uma tarefa sensoriomotora.

Foram considerados critérios para exclusão os estudos que:

- abordaram outras doenças neurológicas;
- utilizaram redes neurais artificiais;
- intervenções reabilitadoras utilizavam instrumentos robóticos ou interface máquina-humano ou células tronco;
- analisaram desfechos diferentes a recuperação sensório-motora, como por exemplo, a linguagem, a cognição, os distúrbios de humor (depressão e ansiedade).

Também de forma a integrar o texto desta revisão foi feita a descrição dos temas (AVE, redes neurais e conectividade). Para tal, utilizou-se além de informações nos artigos encontrados na pesquisa acima, como também pelas versões atualizadas de livros textos; e nas bases de dados *Cochrane* e *PEDro* com publicações recentes, preferencialmente, revisões literárias e sistemáticas, e estudos epidemiológicos.

4 RESULTADOS

Através da metodologia empregada nesta revisão obtemos um total de 53 artigos. Com a leitura dos títulos foram incluídos 34 estudos. Um total de 14 artigos não se enquadravam dentro dos critérios de inclusão ou por repetição nas bases de dados foram excluídos. Para aqueles que não forneciam informações claras foi realizada a leitura dos resumos. A partir deste processo foram incluídos 20 artigos e 05 estudos excluídos devido a metodologia ruim ou se enquadravam nos critérios de exclusão. De forma complementar, 06 artigos relevantes encontrados nas referências das publicações pesquisadas foram inseridos. Estes, também foram submetidos a leitura completa e análise para serem incluídos em nosso trabalho. Ao final, obtivemos um total de 26 estudos que foram lidos e analisados integralmente. Como ilustrado no fluxograma abaixo:

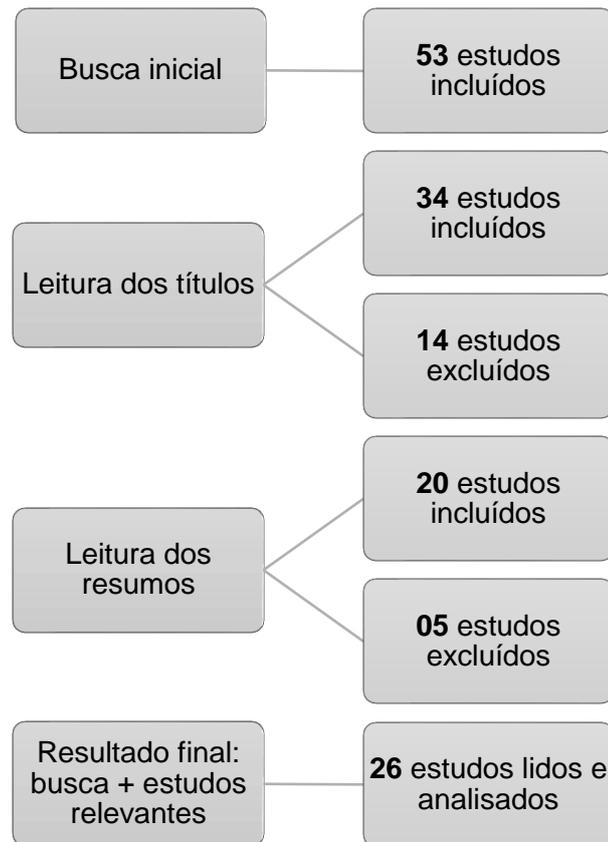


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Fonte: Elaborado pela autora.

É importante salientar que as referências para a descrição dos temas principais não foram contabilizados neste fluxograma, uma vez que, não utilizaram a os critérios de seleção previamente apontados.

5 DISCUSSÃO

5.1 Acidente Vascular Encefálico (AVE) – Epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia

O AVE é uma síndrome clínica caracterizada por início abrupto de déficits neurológicos focais ou globais, que podem persistir por no mínimo 24 horas e são

causados por alguma anormalidade da circulação cerebral (FARALLI *et al.*, 2013; IMAN *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014). Ele é considerado como a principal causa de incapacidade ou deficiência em pessoas adultas. Na maior parte dos países, é a segunda ou terceira causa mais comum de morte e uma das principais causas de deficiência adquirida no adulto (LANGHORNE; BERNHARDT; KWAKKEL, 2011). No Brasil, apesar do declínio nas taxas de mortalidade, o AVE representa a primeira causa de morte e incapacidade no país, o que cria grande impacto econômico e social. Dados provenientes de estudo prospectivo nacional indicaram incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes, taxa de fatalidade aos 30 dias de 18,5% e aos 12 meses de 30,9%, sendo o índice de recorrência após um 1 evento de 15,9% (BRASIL, 2013). Dados recentes confirmam que a taxa de incidência mundial de AVE permaneceu estável, mas o número do primeiro evento de AVE aumentou em 68%. A prevalência também aumentou ligeiramente, mas o número de sobreviventes de AVE aumentou em 84%. O número de anos de vida perdidos causados pelo AVE diminuiu. A taxa de mortalidade caiu, mas o número de mortes relacionadas ao AVE aumentou em 26%. A redução das taxas provavelmente pode ser atribuída à melhoria da prevenção e gestão de acidentes vasculares cerebrais, particularmente em países de alta renda. O aumento em números, apesar das reduções nas taxas, provavelmente reflete crescimento da população mundial, aumentando a expectativa de vida, e uma mudança na estrutura etária da maioria das populações (HANKEY, G.; 2016).

Diversos fatores concorrem para aumentar a probabilidade de um evento vascular. Podemos categorizar os fatores de risco entre não modificáveis e modificáveis. Estão elencados em não modificáveis a idade, o sexo, raça/origem étnica, história familiar e fatores genéticos. São considerados assim por não serem possíveis alterar o risco por mudanças no estilo de vida ou controle da patologia. Pelo contrário, temos os fatores de risco modificáveis, passíveis de intervenção, como, obesidade, tabagismo dislipidemia, ou doenças cardíacas (OVBIAGELE, B. E NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011).

O sexo masculino tem maior risco, porém essa tendência se reduz com o avançar da idade, em relação ao sexo feminino, chegando a se inverter após os 80 anos. Uma combinação de diversos fatores parece estar relacionada com o maior risco de AVE com o avançar da idade. A incidência de AVE aumenta com a idade, duplicando para cada década após os 55 anos de idade (OVBIAGELE, B. e NGUYEN-

HUYNH, M.N.; 2011). Observa-se maior incidência entre os negros, quando comparados aos brancos. A história de AVE em parentes de primeiro grau se detectou, por exemplo, como fator de risco independente; tem sido associado ao risco de AVE isquêmico (OVBIAGELE, B. e NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011).

Quadro 1 – Principais fatores de risco para as doenças cerebrovasculares

Não modificáveis	Modificáveis
1- Idade 2- Sexo 3- Raça/Origem étnica 4- História familiar 5- Fatores genéticos	1- Hipertensão arterial 2- Diabetes melito 3- Dislipidemia 4- Doenças cardíacas (fibrilação atrial, cardiopatia isquêmica, forame oval patente, aneurisma de septo interatrial etc) 5- Tabagismo 6- Consumo de álcool 7- Obesidade/Inatividade física 8- Estenose cardíaca 9- Ataque isquêmico transitório ou AVE prévio (...)

Quadro 1. Principais fatores de risco para as doenças cerebrovasculares agrupados em modificáveis e não modificáveis. Fonte: Quadro extraído do livro *Tratado de geriatria e gerontologia dos autores Freitas e Py, 2013, pg 411, modificado pela autora.*

Entre os fatores de risco modificáveis, o principal é a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; BELAGAJE, 2017), elevando o risco de AVE – tanto isquêmico quanto hemorrágico – em 3 a 4 vezes (MILLER *et al.*, 2014). Mais de 70% dos pacientes com AVE isquêmico ou hemorrágico tem um histórico de HAS (MILLER *et al.*, 2014). A diabetes *mellitus* (DM) também aumenta, de forma independente, o risco de AVE em 2 a 4 vezes (PINBARRE, LAURIN, 2015). Além disso, os pacientes diabéticos apresentam maior morbidade e letalidade do AVE (OVBIAGELE, B. e NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011). O sobrepeso e a obesidade estão implicados no aumento do risco de AVE causados pela inatividade física e consumo alimentar inadequado (GOLDSTEIN *et al.*, 2006). Notadamente a obesidade centrípeta (abdominal), é apontada principalmente, como risco para o AVE, porque ela dificulta o controle da HAS, DM e hiperlipidemia (BLAIRA E MORRIS, 2009; JAMES, 2008). O tabagismo aumenta o risco de AVE – isquêmico e hemorrágico – em 2 a 3 vezes por diversos mecanismos: aumentando os níveis

plasmáticos de fibrinogênio e outros fatores de coagulação; aumentando a agregação plaquetária; reduzindo os níveis de HDL; elevando o hematócrito; lesando o endotélio vascular e acelerando a aterosclerose; e elevando agudamente a pressão arterial (PA), facilitando a ruptura de pequenas artérias (OVBIAGELE, B. e NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011). Algumas doenças cardíacas estão associadas ao maior risco de AVE, bem estabelecidas são: a fibrilação atrial não valvular; a hipertrofia de ventrículo esquerdo em homens com cardiopatia isquêmica; e o aumento do átrio esquerdo (OVBIAGELE, B. e NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011; HOOKER *et al.*, 2008). A fibrilação atrial, segundo Reiffel (2014) responde por $\geq 15\%$ de todos os eventos de AVE nos Estados Unidos, sendo que, corresponde a 36% dos AVE's em indivíduos com idade maior que 80 anos, e até 20% dos casos de AVE embólicos por ano.

O controle dos fatores de risco modificáveis como HAS, DM, cessação do tabagismo, alimentação saudável (BROUNS e DEYN, 2009; GOLDSTEIN *et al.*, 2006) e a prática de atividade física (HOOKER *et al.*, 2008; GOLDSTEIN *et al.*, 2006) são apontados como medidas preventivas importantes para a redução da probabilidade de uma lesão por AVE (SILVA-SMITH, FLEURY, BELYEA, 2013; VRDOLJAK *et al.*, 2014; MIDDLETON *et al.*, 2013; OVBIAGELE, B. E NGUYEN-HUYNH, M.N.; 2011).

As alterações vasculares por obstrução de um vaso, impedem a perfusão sanguínea em determinada região encefálica, levando um processo de isquemia e, eventualmente, ao infarto local, definido como AVE isquêmico (CORBETT, NGUEMENI, GOMEZ-SMITH, 2014; MCPHEE, 2011). Representando a maioria dos eventos cerebrovasculares, está descrito que cerca de 80% de todos os AVE's são do tipo isquêmicos (MIDDLETON *et al.*, 2013). Enquanto que, na ocorrência da ruptura de um vaso sanguíneo causando a hemorragia intracraniana, chamado de AVE hemorrágico (HANKEY, 2016; MCPHEE, 2011). Outro mecanismo clássico, é o surto isquêmico transitório (SIT), quando há a oclusão de uma artéria, por mecanismo aterotrombótico, com reperfusão rápida e sem formação de infarto cerebral. O SIT também é considerado uma doença cerebrovascular, pois há isquemia cerebral no seu mecanismo, embora sem danos permanentes (MIDDLETON *et al.*, 2013; GOLDSTEIN *et al.*, 2006). O SIT foi atualmente redefinido como uma disfunção focal do encéfalo com período de duração menor que 24 horas e sem evidência de imagem de infarto (HANKEY, 2016).

O AVE isquêmico pode se originar devido a um processo trombótico, embólico, ou por hipoperfusão cerebral ou trombose venosa. O evento primário, independentemente da causa, é a supressão vascular do cérebro. A região encefálica deixa de receber aporte de oxigênio e glicose. Em parte, essa deficiência poderá ser minimizada pela circulação colateral. Mas a privação abrupta do fornecimento de nutrientes para o metabolismo do tecido cerebral rapidamente leva a danos irreversíveis no núcleo da área afetada (DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010; MCPHEE, 2011). A isquemia desencadeia cascatas inflamatórias no parênquima cerebral. A região, da penumbra isquêmica, que circunda a área de infarto, há redução do fluxo sanguíneo cerebral, que permite a viabilidade do tecido por algum tempo. É nesta área que se concentram os esforços do tratamento da fase aguda (DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010).

A isquemia causa uma perda de potássio e de adenosina trifosfato (ATP), essenciais para a troca de energia. Esta alteração gera maior esgotamento de energia e pode desencadear a morte celular por apoptose. O fornecimento insuficiente de energia a nível celular, conduz ao mau funcionamento da seletividade da membrana resultando em perda de íons de potássio em troca de íons de sódio, cloreto e cálcio. Isto é acompanhado por um fluxo de entrada de água levando ao edema rápido dos neurônios e das células da glia (edema citotóxico). A cascata isquêmica ainda estimula a liberação de neurotransmissores excitatórios no cérebro, o glutamato e aspartato. A liberação descontrolada destes neurotransmissores em áreas isquêmicas é capaz de mediar a transmissão sináptica excitotóxica através da ativação de receptores de membrana N-metil- D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-propionato (AMPA) e outros que permitem o influxo sódio e cálcio. NMDA e AMPA, e seus produtos metabólicos, tais como os radicais livres de oxigênio, levam a danos nas membranas celulares, no material genético, e nas proteínas estruturais dos neurônios, em último conduz à morte celular. Porém, em contraste com a necrose, causada pela morte celular no núcleo isquêmico, a apoptose é a morte celular programada que ocorre nos neurônios periféricos (LAI; ZHANG e WANG, 2014; DURUKAN, AYSAN; TATLISUMAK, TURGUT; 2007; DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010; MCPHEE, 2011; BROUNS, R. e DEYN, P.P.; 2009).

A isquemia também ativa várias outras vias de sinalização que culminam em morte celular. Além do efeito deletério nas células cerebrais, a hipóxia também

provoca perda da integridade estrutural dos vasos sanguíneos e de tecido cerebral. Esta perda resulta na ruptura da barreira hemato-encefálica, promovendo o edema cerebral. Este, aumenta a pressão intracraniana reduzindo a pressão de perfusão cerebral e, conseqüentemente, diminuindo mais o fluxo sanguíneo cerebral, aumentando a lesão cerebral (DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010; MCPHEE, 2011).

Resumidamente, o fluxo cerebral diminuído leva a falha bioenergética celular, seguido do processo de excitotoxicidade, stress oxidativo, disfunção da barreira hemato-encefálica, lesão microvascular, ativação hemostática, inflamação pós-isquêmica e, finalmente, a morte dos neurônios, das células da glia e endoteliais. A cascata isquêmica geralmente se prolonga por horas, mas pode durar dias, mesmo após a restauração da circulação sanguínea (DURUKAN, AYSAN; TATLISUMAK, TURGUT; 2007; BROUNS, R.; DEYN, P.P.; 2009).

A fisiopatologia do AVE hemorrágico acontece após a ruptura de um vaso intracraniano, com extravasamento de sangue para o parênquima cerebral. O primeiro mecanismo lesional é a compressão e destruição dos tecidos adjacentes e o aumento da pressão intracraniana e formação de edema cerebral. Portanto, o mecanismo de lesão é resultante da hipóxia, devido ao suprimento vascular interrompido; do efeito de irritabilidade do extravasamento de sangue no parênquima cerebral e vascular; e pelo aumento da pressão intracraniana devido a sangramento, que pode diminuir mais o fluxo sanguíneo cerebral (DEB, PRABAL; SHARMA, SUASH; HASSAN, K.M; 2010).

Os sinais e sintomas causados pelo AVE correlacionam-se com a área cerebral irrigada pelo vaso sanguíneo afetado (MCPHEE, 2011; GOLDSTEIN *et al.*, 2006). A Figura 2 e o Quadro 2 demonstram os territórios vasculares das principais artérias cerebrais e as manifestações clínicas decorrente do AVE isquêmico.

Figura 2 – Ilustração esquemática dos territórios vasculares das principais artérias cerebrais

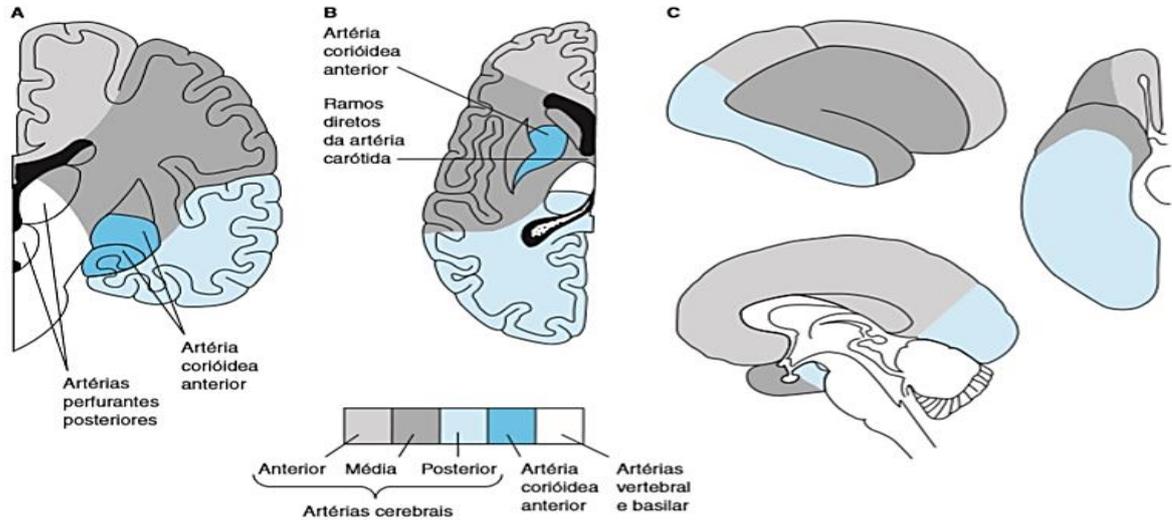


Figura 2. Territórios vasculares das principais artérias cerebrais. A. corte coronal do cérebro. B. corte horizontal do cérebro. C. irrigação sanguínea do córtex cerebral. Fonte: Fisiopatologia da doença – Uma introdução a medicina clínica, Mcphee, Stephen J., 2011, pg 157. R reproduzido, com autorização, de Chusid JG: Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology, 19a ed., publicado originalmente pela Appleton & Lange. Copyright © 1985 da The McGraw-Hill Companies, Inc.

Quadro 3 – Artérias e manifestações clínicas do AVE isquêmico

Artéria	Sinais e sintomas
Cerebral anterior	Paresia e perda da sensibilidade da perna e do pé contralaterais
Cerebral média	Afasia (hemisfério dominante), negligência (hemisfério não dominante), perda hemissensorial contralateral, hemianopsia homônima, hemiparesia
Vertebral (cerebelar inferior posterior)	Ataxia cerebelar ipsilateral, síndrome de Homer, perda sensorial cruzada, nistagmo, vertigem, soluços, disartria, disfagia
Basilar (inclusive cerebelar inferior anterior, cerebelar posterior)	Nistágmo, vertigem, diplopia, desvio oblíquo, paralisias do olhar, perdas hemissensorial ou cruzada, disartria, hemiparesia ou quadriparesia, ataxia cerebelar ipsilateral, síndrome de Homer, coma
Cerebral posterior	Hemianopsia homônima contralateral, dislexia sem agrafia, alucinações e distorções visuais, déficit de memória, cegueira cortical (obstrução bilateral)
	Perda da sensibilidade, ataxia, paralisia do terceiro nervo, hemiparesia contralateral, paralisia do olhar vertical, desvio oblíquo, hemibalismo, coreoatetose, depressão do nível de consciência

Quadro 2 – Obstrução do vaso sanguíneo causado pelo AVE isquêmico e sua correspondente apresentação clínica. Fonte: Fisiopatologia da doença – Uma introdução a medicina clínica, Mcphee, Stephen J., 2011, pg 158. Modificado pela autora.

5.2 Conectividade das redes neurais – AVE e a recuperação sensório-motora

O termo rede pesquisado na literatura foi encontrado com diversificado sentido. Por ter origem diversa, a palavra rede, pode ser denotada a partir de um sentido biológico (por exemplo, redes ecológicas), não biológico (rede de comunicação, rede de energia elétrica ou rede de computação). Mais recentemente, ampliando o sentido para o social, como redes da internet ou rede de pessoas (SIMPSON, S.L.; BOWMAN, D.F.; LAURIENT, P.J 2013). Mesmo na neurociência foi possível identificar conceitos diferentes. Muitas vezes, a palavra rede é aplicada segundo ao contexto e ao tipo de análise requerida pelo ensaio que o pesquisador objetiva.

Para descrevermos uma rede, é necessário o estudo dos objetos e as relações entre eles. Em geral, a literatura mostra que diferentes tipos de descrição de rede podem ser gerados a partir de dados do cérebro (WIG, SCHLAGGAR e PETERSON, 2011). Uma forma essencial é a identificação e a quantificação dos objetos e o compartilhamento de informações deles. Em redes neurais, os nós representam os elementos neurais e as bordas definem suas interligações (BEHRENS, T.E.J. e SPORNS, OLAF, 2012; SUN, J., TONG, S., e YANG, G.-Y., 2012).

O padrão de elos de ligação entre unidades distintas dentro do sistema nervoso é definido pela conectividade. A pesquisa demonstrou que a conectividade pode ser estudada em escalas diferentes. As três escalas de organização distinguidas em microescala, de neurônios individuais e sinapses; macroescala, de regiões cerebrais e caminhos anatomicamente distintos; e mesoescala, de populações neuronais e seus circuitos de interconexão. Considerando a vasta literatura encontrada, a definição dos tipos de conectividade é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3 - Tipos e conceito de conectividade

Autores do estudo	Conectividade estrutural ou anatômica	Conectividade funcional	Conectividade efetiva
Sun, J., Tong, S., e Yang, G.-Y. (2012)	Determinada por feixes de fibras axonais.	Co-variação interregional das medidas morfométricas em indivíduos.	Influência da direção dos nós e a força de associação. Ou seja, como um nó exerce influência para o outro nó.
Sporns, O. (2015)	Mapas de conexões anatômicas entre pares de nós que em conjunto formam uma rede estrutural.	Estimativa de dependência estatística de pares entre períodos de atividade neuronal, expressa em matriz de covariância ou correlação de sistemas.	
Van Diessen, E. <i>et al.</i> (2014)		Denota uma relação estatística entre os sinais de neuroimagem funcional em 2 ou mais regiões cerebrais.	Significa o efeito direto da atividade de uma região do cérebro s outra durante uma condição experimental específica
Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., e Junqué, C. (2015)	Refere-se a feixes de fibras que ligam de forma direta diferentes regiões cerebrais.	Refere-se a sincronicidade temporal da atividade cerebral em diferentes regiões cerebrais. Objetiva esclarecer a dependência estatística entre as medidas de atividade neuronal.	
Behrens, T. E. J., e Sporns, O. (2012)		Expressam a conectividade como dependências estatísticas entre padrão de atividade neuronal. Não refere necessariamente as interações neurais diretas ao longo das sinapses.	Prediz parcialmente a força de ligação funcional. Pode servir como base para compreender a dinâmica e o comportamento cerebral.

Quadro 3. Definição de conectividade estrutural ou anatômica; funcional e efetiva. Fonte: Elaborado pelo autora.

Em síntese, três tipos de conectividade são usados para descrever redes neurais, que refletem três níveis paralelos de investigação ilustradas na Figura 3.

Figura 3 - Ilustração esquemática dos três tipos de conectividade das redes neurais: (a) anatômica, (b) funcional e (c) efetiva.

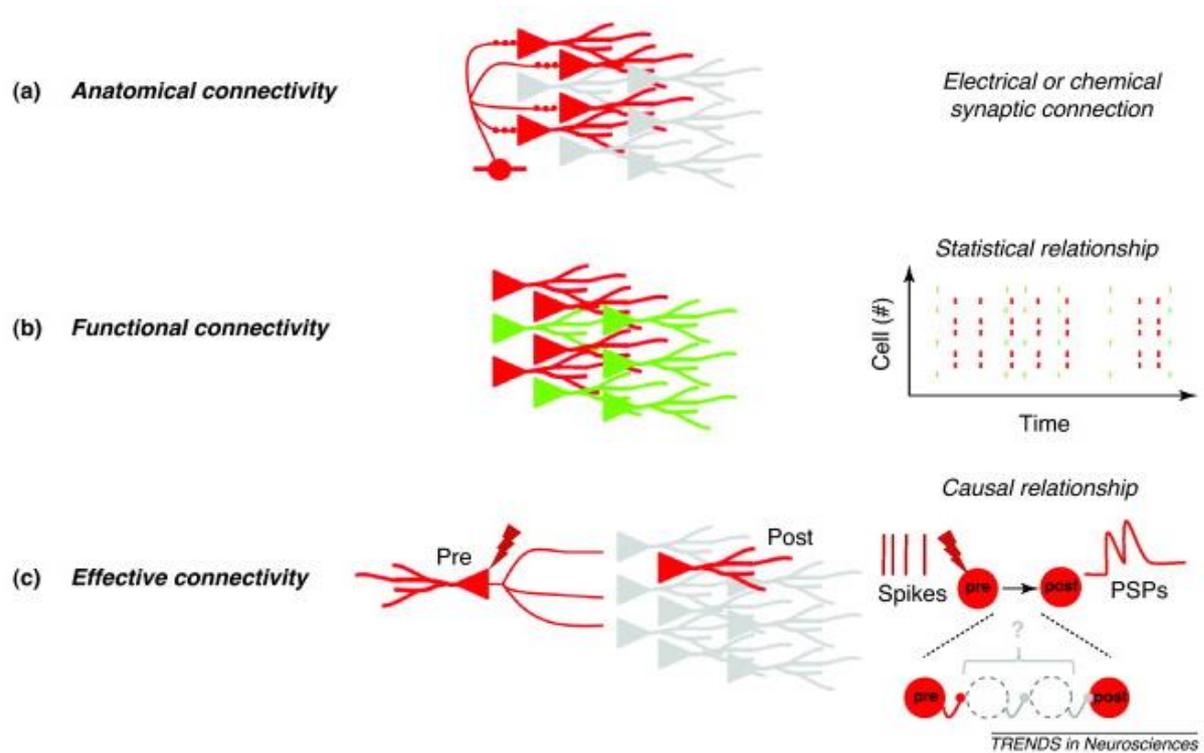


Figura 3. Representação das conectividades (a) conectividade anatômica indica ligações físicas entre nós. (b) conectividade funcional indica uma dependência estatística entre as atividades de dois nós sem suposição do mecanismo entre as relações mediadas. O gráfico representa duas populações de neurônios diferentes funcionalmente conectados (vermelho e verde). Aqui ela é determinada pela queima sincronizada de neurônios dentro de cada população. (c) conectividade efetiva indica a influência direta de um nó sobre outro, ilustrado na figura pela resposta polissináptica (potenciais pós-sinápticos, PSPs) desencadeada pela estimulação de um neurônio pré-sináptico. Fonte: Extraída do estudo "Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights" dos autores Sarah Feldt, Paolo Bonifazi, Rosa Cossart (2011).

De forma simples a conectividade anatômica indica as conexões físicas (ou seja, as sinapses químicas, sinapses elétricas, etc.) entre os nós (representada na Figura 3a). A conectividade funcional, onde dois neurônios são funcionalmente conectados se podemos prever o disparo do neurônio "A" baseado no disparo do neurônio "B". Os autores Feldt, Bonifazi e Cossart (2011) comentaram que, como as conexões funcionais não implicam relações causais, se a ativação de duas células é

temporariamente correlacionada não significa que: 1) a ativação do neurônio “A” é necessária para a ativação do neurônio “B”; ou 2) estimular o disparo do neurônio “A” irá disparar o neurônio “B”. O desenho da Figura 3b representa duas populações distintas de neurônios funcionalmente conectados (vermelho e verde). Aqui, a conectividade é determinada pelo disparo síncrono dos neurônios dentro de cada população. Por fim, a conectividade efetiva indica a influência direta que um nó exerce sobre o outro e, no contexto dos circuitos neuronais, uma relação causal entre as atividades dos dois nós. Por exemplo, o disparo de um neurônio pode levar a ativação de um outro neurônio através de um contato direto. Ela pode ser demonstrada pela perturbação da atividade de um neurônio e a medida da alteração na atividade de outros neurônios. Isto é ilustrado na Figura 3c pela resposta polissináptica (potenciais pós-sinápticos, os PSP) desencadeada por estimulação de um neurônio pré-sináptico (FELDT, S.; BONIFAZI, P.; COSSART, R.; 2011).

Normalmente, durante os primeiros 30 dias até 3 meses após o AVE há recuperação espontânea dos déficits motores. Neste período precoce, os resultados dos estudos de imagem longitudinais realizados em humanos e ratos mostraram que se recupera a atividade neural no córtex sensório-motor ipsilesional (REHME, *et al.*, 2011; WANG, GEREON e GREFKES, 2011). Mas, tem sido descrito que o restabelecimento da atividade neural nas regiões ipsilesionais frequentemente é observado em fases posteriores do AVE. Os estudos de Waddena *et al.* (2015) e de Grefkes e Fink (2012) demonstram maior ativação do hemisfério ipsilesional e menor do hemisfério contralesional prevendo recuperação motora após o AVE, portanto, melhor recuperação funcional da mão dos pacientes pesquisados. Calautti *et al.*, (2007) ressaltam que a recuperação sensório-motora ruim está associada a maior ativação do córtex motor contralesional. A meta análise citada por Grefkes e Fink, (2014) mostra trabalhos identificando a persistência do excesso da atividade do hemisfério contralesional na fase crônica, levando a má recuperação sensoriomotora. O retorno aos níveis fisiológicos da atividade neural, após 6-12 meses do AVE, leva a boa recuperação funcional dos pacientes (CALAUTTI *et al.*, 2001; LOUBINOX. *et al.*, 2003). Portanto, a atividade neural restaurada parece ser um forte preditor de melhora funcional, após a lesão causada pelo AVE, no domínio de tarefas motoras. Contudo, Rosso *et al.* (2013) indicam e concluem que, a recuperação das interações funcionais

no córtex ao nível de normalidade não está necessariamente associada a uma boa recuperação da função motora.

O achado mais consistente a partir dos estudos de neuroimagem no estado de repouso em animais e humanos é que o AVE leva a alterações na conectividade funcional entre áreas homotópicas em ambos os hemisférios (VAN MEER *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010; GREFKES E REHME, 2013). Os resultados do estudo de Grefkes *et al.* (2008) indicaram que as interações patológicas intrahemisférica e interhemisférica, entre regiões centrais do córtex motor, constituem um aspecto importante para o desempenho motor. Van Meer *et al.* (2010) analisaram a conectividade funcional com o uso da ressonância magnética funcional (RMF) no estado de repouso do sistema sensoriomotor de ratos em recuperação após AVE induzido experimentalmente. Eles descobriram que o declínio no desempenho sensorio-motor nos primeiros dias após o AVE foi acompanhado por uma redução da conectividade funcional nas regiões sensoriomotoras ipsilesional e contralesional. Curiosamente, enquanto a conectividade funcional contralesional foi aumentada em animais com lesões maiores, que se estendem sobre a superfície cortical, a conectividade funcional intrahemisférica permaneceu intacta no hemisfério lesionado, independente da extensão da lesão e apesar dos déficits comportamentais significativos. Além disso, as melhorias nas funções sensoriomotoras ao longo do tempo foram correlacionadas com a consolidação da conectividade inter-hemisférica entre as regiões sensorio-motoras. Para os autores dos trabalhos, Carter, Shulman e Corbetta (2013) e Jiang, Huijuan, Chunshui (2013) o grau de desorganização inicial após o AVE é seguido de uma reorganização dinâmica ao longo do tempo das redes cerebrais. Curiosamente, a conectividade interhemisférica permaneceu reduzida em comparação as avaliações obtidas antes da indução do AVE nos animais. De acordo com estes resultados, os estudos em humanos no estado de descanso fornecem evidências da perturbação da conectividade inter-hemisférica. A diminuição inicial da conectividade funcional interhemisférica em regiões córtico sensoriomotora é um achado relevante (LI *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2014; GREFKES e FINK, 2011). Reforça-se ainda que, o restabelecimento gradual da conectividade nestes locais está relacionado a recuperação das habilidades motoras (LI *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2014; GREFKES e FINK, 2011; GREFKES e FINK, 2014). Contudo, os mecanismos pelos quais a reintegração da conectividade funcional interhemisférica, no estado de

repouso, ainda permanecem insuficientemente claros. Carter *et al.* (2010) analisaram correlações, a partir de neuroimagem no estado de repouso, em uma rede sensório-motora nas regiões M1, AMS, córtex somatossensorial secundário, cerebelo, putâmen e tálamo em ambos os hemisférios. Os autores relataram que a conectividade interhemisférica M1-M1 correlaciona-se positivamente com o desempenho motor na fase subaguda. Deste modo, os pacientes com a função motora manual relativamente pobre, apresentam a conectividade interhemisférica M1-M1 reduzida. Wang *et al.* (2010) investigaram a reorganização funcional da rede motora após AVE subcortical. Descobriram que a conectividade funcional entre córtex motor ipsilesional e o cerebelo aumenta progressivamente durante a recuperação do AVE. Verificou-se também o aumento significativo na conectividade funcional entre o córtex motor primário ipsilesional e áreas motoras contralesionais. Este fato foi correlacionado com aumento no grau de recuperação motora. Alterações nas conexões anatômicas entre estas e outras regiões corticais podem resultar em conectividade reduzida. A relação entre estrutura-função do trato corticopontinocerebelar foi semelhante ao encontrado por Lu *et al.* (2011) que relataram redução da conectividade funcional entre M1 e cerebelo contralesional em pacientes após o AVE.

Os estudos revisados mostram que as lesões induzidas por AVE causam um desequilíbrio, mas especificamente alteram a conectividade de áreas ligadas a lesão (NOMURA *et al.*, 2010; REHME e GREFKES, 2013). As informações coletadas demonstram que, mudanças na conectividade funcional durante a recuperação motora não envolveram todas as regiões cerebrais na mesma extensão. Carter *et al.* (2012) investigaram a relação entre o dano do trato corticoespinal e a conectividade funcional no estado de repouso utilizando uma abordagem de correlação através de dados obtido por tensor de difusão por tractografia. Os resultados mostraram que o dano estrutural do trato corticoespinal foi associado a diminuição da conectividade funcional no estado de repouso na região sensório-motora interhemisférica. Outro achado foi que a conectividade funcional no estado de repouso estava relacionada com o desempenho motor apenas quando danos do trato corticoespinal foram menores que os modelos de indivíduos saudáveis. Deste modo, os dados descritos demonstram uma forte associação entre o dano do trato corticoespinal e o comprometimento motor decorrente do AVE. Corroborando os dados acima, Xu *et al.*

(2014) observaram redução na conectividade funcional no estado de repouso interhemisférico correlacionado ao comprometimento do trato corticoespinal em pacientes após AVE. Eles ainda fazem o apontamento relevante, de que, como a lesão grave do córtex motor pode predizer o aumento da ativação do córtex primário sensório-motor contralesional, sugerindo um papel compensatório na recuperação motora. Assim como para Wang *et al.* (2010) que inicialmente, não observaram alterações na conectividade funcional, pois a anatomia estrutural estava em parte preservada. Eles hipotetizam ser também, devido ao tempo curto na primeira análise, após o AVE (valor médio de 3 dias). Além disso, o trato corticoespinal está menos danificado em lesões subcorticais. Ainda afirmam, Dijkhuizen, Zaharchuk e Otte; (2014) que a conectividade funcional depende fortemente da ligação neuroanatômica e os danos nas vias neuronais afetarão a sinalização entre regiões conectadas. Mas, eles destacam que, a conectividade funcional pode ser preservada ou restaurada apesar da lesão estrutural das ligações neuronais, o que demarca a ligação complexa entre a comunicação neuronal e a conectividade neuroanatômica. E sugerem que, técnicas de neuroimagem óptica podem fornecer detalhes sobre a relação entre as mudanças estruturais e funcionais da conectividade. Pois elas permitem a visualização *in vivo* da composição estrutural e da dinâmica das conexões neuronais.

A eficiência da rede pode ser quantificada por meio da análise da teoria dos grafos. Por exemplo, a conectividade funcional da rede motora explorada pelo estudo de Li *et al.* (2014) relata conexões simples e de boa consistência implicando em uma rede também simples, porém eficiente em indivíduos saudáveis. Entretanto, para pacientes após o AVE, interpreta-se a sua conectividade complexa. Há evidências da abundância das novas conexões produzidas para compensar aquelas perdidas e danificadas (LI *et al.*, 2014). Sugere-se um alto grau de variabilidade entre participantes pós lesão por AVE, eles não apresentam um padrão de atividade coordenada na rede motora. O artigo de Waddena *et al.* (2015) pareando controles e pacientes com AVE crônico em lesão isquêmica subcortical aponta que, a conectividade funcional no estado de repouso dentro de rede motora parece tornar-se menos otimizada com maior tempo após a recuperação do AVE. Na fase crônica é possível identificar uma randomização da rede motora em indivíduos após o AVE. A medida que o tempo passa, o dano estrutural das regiões afetadas pelo AVE pode induzir a mudanças nos parâmetros de rede e afetam a reorganização da rede motora.

As conexões após o AVE podem ser menos estáveis e eficientes. Contudo, para obter maior recuperação motora após o AVE, a rede neural, pode evoluir para uma configuração adaptativa, embora menos otimizada (LI *et al.*, 2014; DIJKHUZEIN e ZAHARCHUCK, OTTE; 2014). Ainda sobre as mudanças induzidas pelo AVE na eficiência da rede por meio de análise da teoria dos grafos (WANG *et al.*, 2010). Os resultados também apontam a rede motora com uma configuração aleatória. Este achado é considerável em que a reorganização da rede tem uma mudança gradual para um modo aleatório ao longo do tempo (WANG *et al.*, 2010; DIJKHUZEIN e ZAHARCHUCK, OTTE; 2014; REHME e GREFKES, 2013). Uma organização mais aleatória significa que, segundo a análise da teoria dos gráficos, a rede apresenta um baixo coeficiente de agrupamento juntamente com o comprimento de caminho médio mais curto, que é uma configuração menos eficiente para comunicação entre os nós da rede (DIJKHUZEIN e ZAHARCHUCK, OTTE; 2014). Sugere-se que durante a reorganização neural após o AVE, ocorre o brotamento axonal em regiões do cérebro intactas levando a um número de novas ligações aleatórias (REHME e GREFKES 2013). Tal fato, demonstrado por outras investigações, seria para compensar as vias normais lesadas da rede motora após o AVE (WANG *et al.*, 2010).

Em síntese, o comprometimento variável na função motora em indivíduos após a lesão causada pelo AVE pode ser, em partes, explicado pelos achados das pesquisas. Os níveis de conectividade funcional nos hemisférios ipsilesional e contralesional desempenham papéis divergentes no restabelecimento de funções comprometidas após o AVE (WESTLAKE *et al.*, 2012). Podemos citar a pesquisa de Rosso *et al.* (2013) eles investigaram as alterações da conectividade funcional acompanhando longitudinalmente grupos distintos em relação a gravidade do comprometimento motor. Os indivíduos foram investigados a partir de 3 semanas de lesão do AVE até 6 meses. Seus achados foram apoiados por outras literaturas em que, pacientes mais gravemente comprometidos apresentaram diminuição na interação das regiões motoras corticocorticais do hemisfério ipsilesional e aumento na interação das regiões motoras corticocorticais do hemisfério contralesional, com tendência a normalização, embora sem recuperação motora e; abolição da conectividade funcional das áreas corticais com o cerebelo, não recuperada ao longo do tempo; além de danos graves ao trato corticoespinhal. Os autores identificaram também que houve persistência na redução da interação entre M1 - AMS no hemisfério

lesionado. Ao contrário, pacientes com comprometimento menor, apresentam conectividade funcional maior das regiões motoras corticocorticais, quase semelhante aos de indivíduos saudáveis, no fim do período de tempo analisado, mas a conectividade funcional corticocerebelar estava reduzida e o envolvimento lesional do trato corticoespinal é moderado. Para os autores, o principal determinante da função motora dos membros superiores foi a quantidade de lesão do trato corticoespinal, seguida da conectividade funcional entre M1-cerebelo ipsilesional. Eles complementam que, paciente levemente comprometidos exibem interações disfuncionais transitórias entre áreas corticais, mas apresentaram redução persistente entre áreas corticais e o cerebelo contralateral. Entender que os déficits de AVE são atribuídos a uma rede neural interrompida e não apenas ao ponto de lesão, tem implicações importantes para o tratamento (WESTLAKE *et al.*, 2012). Claramente, as pesquisas precisam elucidar formas para promover uma mudança na conectividade bilateral para ajudar na recuperação funcional dos pacientes acometidos pelo AVE.

A descrição de modelos de conectividade efetiva é um método apropriado para caracterizar as influências entre redes neurais. Basicamente, os estudos de imagem publicados sobre conectividade efetiva após o AVC usaram tanto a modelagem de equações estruturais (MEE) quanto a modelagem causal dinâmica (MCD) (GREFKES e FINK, 2011; REHME e GREFKES, 2013). Segundo a revisão de Rehme e Grefkes (2013) dois principais achados: o primeiro seria a redução das influências das áreas fronto-parietais, particularmente do córtex pré-motor na atividade M1 no hemisfério afetado; e em segundo, a conectividade inter-hemisférica perturbada entre o córtex motor primário dos hemisférios depende do tempo após o AVE e do comprometimento motor do paciente.

O achado mais relevante nas alterações da conectividade efetiva consiste na redução das interações intrahemisférica. Grefkes e Fink (2008) aplicaram a MCD aos dados de RMF registrados em tarefas motoras para estimar a conectividade efetiva entre áreas motoras corticais. A técnica de análise MCD é utilizada para dados de RMF e objetiva estimar e fazer inferências sobre a influência que um sistema neural exerce sobre o outro, e como este é afetado pelo contexto experimental. Portanto, ela permite a inferência mecanicista sobre as interações das áreas de uma rede através de ativações funcionais (MINTZOPOULOS *et al.*, 2009; REHME *et al.*, 2011). Os pacientes com AVE demonstraram diversas alterações no acoplamento de áreas

motoras nos hemisférios. Na fase subaguda, pacientes que sofrem de deficiências motoras induzida por AVE (ou seja, nas primeiras semanas e meses após AVE) apresentaram várias alterações no padrão de conectividade cortical normal, dentro e entre os hemisférios (GREFKES *et al.*, 2008). Mintzopoulos *et al.* (2009) incluíram as áreas de M1 e AMS contralateral à mão afetada pelo AVE e o cerebelo ipsilateral ao lado afetado. As mudanças na conectividade efetiva entre o M1, AMS, e cerebelo foram avaliadas em pacientes com AVE crônico. Em relação aos controles saudáveis, os pacientes com AVE apresentaram diminuição do acoplamento neural entre a M1 e cerebelo, mas mostraram um aumento entre AMS para M1 e AMS para cerebelo. Os resultados demonstram que as alterações de conectividade entre áreas motoras podem ajudar a contrabalançar a função de M1 anormal em pacientes com AVE crônico. No estudo de Rehme *et al.* (2011) pacientes após AVE agudo e crônico realizavam uma tarefa motora. As imagens das áreas motoras em ambos os hemisférios foram captadas por RMF e analisadas pela MCD. Seus achados sugerem que o desempenho motor após o AVE é influenciado pelo acoplamento neural anormalmente fraco entre as áreas motoras. Em particular, o acoplamento intrínseco (ou seja, o movimento independente) entre AMS e M1 ipsilesional foi significativamente reduzido em comparação com indivíduos saudáveis. Ao longo do tempo, o aumento do acoplamento entre as regiões M1 e AMS ipsilesional é acompanhado de melhora motora, contudo inferior ao de indivíduos saudáveis. Portanto, os resultados mostram que o restabelecimento da conectividade efetiva no hemisfério ipsilesional é uma característica importante da recuperação motora após o AVC (REHME *et al.*, 2011; REHME *et al.*, 2011 -2). As alterações no acoplamento entre as áreas intrahemisférica pode ser resultado de processos relacionados ao crescimento neurobiológico que permitem a formação de novas sinapses (REHME e GREFKES, 2013).

Além das interações perturbadas entre áreas pré-motoras ipsilesional e M1, Sharma, Baron e Rowe (2009) investigaram pacientes com AVE bem recuperados realizando uma tarefa de imagens motoras. Usando uma análise MEE eles encontraram aumento significativo das influências positivas do córtex pré-frontal para o AMS e do córtex motor primário dos pacientes com AVE que se correlacionavam positivamente com o desempenho motor. Notavelmente, entre pacientes e controles, eles não encontraram diferenças nos níveis de atividade BOLD relacionada à tarefa

motora. Porém, as mesmas áreas motoras estimadas com MEE apresentaram conectividade efetiva alterada. Os resultados, mostraram conectividade efetiva reduzida entre as áreas cerebrais relacionadas ao sistema motor. Os autores sugerem que análises de conectividade parecem ser mais sensíveis na detecção de alterações patológicas, do que análises convencionais de atividade regional. A pesquisa de Inman *et al.* (2012) avaliou a conectividade efetiva da rede motora em repouso de pacientes após o AVE e controles. Eles utilizaram a MEE de forma exploratória, com foco sob a conectividade efetiva intrínseca do controle motor, em pacientes com AVE que exibiam déficit motor significativo. Os resultados encontrados mostram alterações na conectividade efetiva, no estado de repouso no sistema frontoparietal, relacionado à rede motora de indivíduos após AVE. Mais especificamente, a conectividade diminuída foi encontrada nas conexões do córtex parietal superior tanto para M1 como AMS no hemisfério afetado. A principal descoberta é que as conexões do sistema motor são interrompidas entre as áreas de associação fronto-parietal e áreas motoras primárias. O acoplamento melhorado das áreas pré-frontais pode refletir o papel reforçado de áreas cognitivas que facilitam o planejamento do movimento para superar os déficits funcionais causados pelos danos às vias motoras (REHME *et al.*, 2011; REHME *et al.*, 2011-2). Esses achados sugerem que a caracterização dos déficits da conectividade no estado de repouso pode ajudar a otimizar as terapias de reabilitação cognitiva e física.

O papel essencial da conectividade, entre regiões pré-motoras e M1 nas deficiências motoras e na recuperação motora, também é apoiada por estudos de intervenção. Por exemplo, a interferência na atividade de M1 contralesional por meio da estimulação elétrica transcraniana resulta no aumento dos acoplamentos AMS e M1 ipsilesional e significativa melhora motora (GREFKES e FINK; 2012). Efeitos similares foram observados no acoplamento em ipsilesional AMS-M1 para melhorar o desempenho do motor por meio de estimulação noradrenérgica em pacientes com AVE crônico (WANG *et al.*, 2011). A pesquisa de Wang *et al.* (2011), avaliando a intervenção através de uma droga oral adrenérgica, em pacientes após AVE, foi capaz de promover quase a normalização da atividade cortical em ambos hemisférios de pacientes com lesão motora. A intervenção deste estudo demonstrou que um tipo de estimulante adrenérgico administrado via oral alterou a atividade cortical. Ele foi capaz de reduzir a atividade neural aumentada nos hemisférios, relacionando-se a melhorias

no desempenho motor. Os autores, ainda complementam que, a droga administrada aos participantes do estudo melhorou a redução da conectividade anormal entre as áreas AMS e M1 ipsilesional. Eles sugerem que a possível relação é a correção das interações corticais anormais induzindo a melhorias motoras (WANG *et al.*, 2010 -2). BAJAJ *et al.*, 2013, avaliou a conectividade efetiva da rede motora utilizando o MCD em indivíduos após o AVE. Os registros de neuroimagem dos indivíduos saudáveis e pacientes após o AVE foram agrupadas randomicamente durante a realização de tarefas de prática mental e/ou fisioterapia. Eles identificaram que a intervenção influenciou substancialmente a conectividade entre a AMS e M1 em ambas as tarefas. Também apontaram a relação entre a melhora na avaliação da função motora associadas com a melhora da conectividade efetiva nos grupos submetidos a intervenção. Eles concluíram que, abordagens de conectividade inter-regionais a nível de rede eficazes mostram a importância de tratamentos como a prática mental e a fisioterapia durante a recuperação motora. Juntos, estes dados sugerem que déficits motores após o AVE não só são causados pela ruptura direta das vias descendentes do motor, mas também pode depender de uma comunicação menos eficaz entre as áreas pré-motoras e M1 no hemisfério lesionado.

Segundo, Grefkes e Fink (2012) em sua revisão sobre as redes neurais e estimulação cerebral, eles detalham que a recuperação motora incompleta está associada a atividade cerebral anormal em ambos hemisférios. Os autores, também levantam outros fatores relacionados a persistência do déficit motor em indivíduos após AVE, sendo a localização da lesão e o tempo decorrido do AVE. Apontam, ainda que, como corrobora os exemplos de estudos citados acima, que o preditor mais importante para a restauração da função motora é a recuperação da atividade neural ipsilesional de M1. Entretanto, para Rehme e Grefkes (2013) e Grefkes e Fink (2012) mesmo após significativas melhorias do desempenho motor a conectividade efetiva da rede motora de pacientes após AVE ainda não se mantém nos padrões de normalidade quando comparadas a grupos controle de indivíduos saudáveis.

Os distúrbios de conectividade efetiva também foram encontrados entre os hemisférios, particularmente nas interações entre M1-M1. Grefkes *et al.* (2008) mostrou que, em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes com AVE e desempenho motor ruim apresentavam uma influência inibitória reforçada de M1 contralesional para M1 ipsilesional durante os movimentos da mão paralisada. Estes

resultados são apoiados por estudos de intervenção que demonstraram que a redução das influências inibidoras de M1 contralesional induz melhorias significativas no desempenho motor manual (GREFKES *et al.*, 2010). Um fator que parece determinar o papel funcional da M1 contralesional para o desempenho do motor da mão afetada é o tempo decorrido do AVE. Um estudo longitudinal de MCD na recuperação de pacientes de após AVE mostraram que influências inibitórias inter-hemisféricas de áreas motoras ipsilesional para contralesional M1 são significativamente diminuídas nos primeiros dias (REHME *et al.*, 2011). Após 2 semanas, esta aparente desinibição do M1 contralesional é acompanhada por uma influência de M1 contralesional, particularmente em pacientes com deficiências motoras graves. Assim, na fase subaguda, contralesional M1 parece apoiar a atividade das áreas motoras no hemisfério lesionado. No entanto, após 3-6 meses, esta influência de suporte pode se transformar em inibição naqueles pacientes com recuperação motora incompleta, confirmando os resultados de Grefkes *et al.*, 2008.

5.3. Considerações

O campo da ciência que aborda as redes é relativamente recente e continua a ganhar grande notoriedade. Foi possível verificar que as primeiras ideias surgiram no século XIX com os pesquisadores Ramon Y Cajal e Camillo Golgi. Eles não compartilhavam a mesma teoria. Golgi, defendia a teoria reticular, no qual o cérebro deve ser visto como um grande sincício e os neurônios estavam conectados diretamente. Em vez disso, Cajal, apoiava a teoria do neurônio, que sustentava que o cérebro é composto por neurônios distintos (Stam, C.J. *et al.*, 2012). As pesquisas iniciais da conectividade da rede neural foram baseadas nas observações obtidas em modelos animais. A hipótese inicial relacionava o processamento cognitivo e a interrupção de informações em diferentes áreas cerebrais que poderiam explicar distúrbios comportamentais (STAM *et al.*, 2012)

O levantamento desta pesquisa identificou que os avanços em neuroimagem nos modelos animais *in vivo* foram essenciais por permitiram descrever o AVE e os efeitos da lesão e da recuperação. O grande interesse acerca da neuroimagem são pelas novas e importantes informações para a concepção do cérebro em uma rede

integrada e dinâmica com capacidade de ser explorada. Além disto, a disponibilidade dos dispositivos de imagem neural e de métodos de análise de redes também facilitam a compreensão da relação entre a estrutura e função do sistema neural, propiciando inúmeras pesquisas com esta metodologia. Os principais métodos utilizados nos estudos são de característica não invasiva e por inferências de informações fornecendo uma estimativa indireta de dados. Ou seja, as técnicas não medem diretamente a atividade neuronal, mas medem os seus resultados, como, alterações do metabolismo, do fluxo sanguíneo, do nível de oxigênio ou do consumo de glicose.

Entre os métodos de análise de redes neurais escolhidos nos estudos foram a tomografia computadorizada; ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET); ou por ressonância magnética funcional (RMF), ou ressonância magnética do tipo BOLD (de blood oxygen level dependente, dependente do nível de oxigênio). Outra aplicação foi a ressonância magnética por tensão difusional para a visualização de propriedades anatômicas do encéfalo. Sendo esta a única capaz de analisar a conectividade anatômica do encéfalo humano vivo. As medidas foram coletadas durante o estado de repouso, ou seja, naquele em que o paciente é orientado a relaxar e não pensar em nada em particular durante um período que varia entre 5 a 10 minutos ou durante a realização de uma tarefa motora ou uma imagem motora, geralmente, de membros superiores. Os estudos de neuroimagem funcional são técnicas interessantes e viáveis pois permitem visualizar a atividade encefálica de indivíduos enquanto realizam tarefas ou não. Primordialmente, detecta as correlações entre a ativação cerebral e a tarefa que o indivíduo executa durante a varredura.

Também foram empregadas pelos pesquisadores técnicas eletrofisiológicas tradicionais que registraram correntes elétricas da região encefálica: eletroencefalograma (EEG) e magnetoencefalograma (MEG). Elas utilizam multicanais que podem gravar 256 canais simultaneamente com excelente resolução temporal. O que difere o magnetoencefalograma é que ele registra campos magnéticos produzidos por correntes elétricas do cérebro usando matrizes de dispositivos de interferência quântica.

Cada técnica apresenta vantagens e desvantagens, por exemplo, um sistema EEG pode registrar mudanças sutis e rápidas na atividade neuronal, o que pode fornecer medidas precisas da atividade cerebral. Em contrapartida, os dispositivos de neuroimagem, principalmente, no estado de repouso, podem detectar as mudanças

espaciais em diferentes áreas corticais e subcorticais que não necessariamente estariam envolvidas durante a ação. De forma geral, todas as técnicas, tem a facilidade na coleta das medidas e o caráter não invasivo e permitem investigar questões científicas ainda não possíveis de serem respondidas de outra forma. Podemos citar, em particular, as conexões cerebrais em sujeitos humanos vivos e as medidas simultâneas em todo o cérebro. Todos os métodos possuem limitações técnicas e conceituais levando a possibilidade de interpretações distintas. Uma proposta seria a associação entre EEG e um tipo de exame de neuroimagem de forma complementar para otimizar a compreensão do cérebro na perspectiva de rede.

É importante ressaltar que, por definição, os comportamentos voluntários são intencionais e em geral, apresentam associação dependente do contexto em que o indivíduo está inserido e com aferências sensoriais. As regiões corticais envolvidas no movimento possuem atividade neural e fluxo sanguíneo aumentado durante e antes da execução de um movimento. Os movimentos voluntários são, comandados pelo córtex cerebral através da ação integrada e simultânea de populações neuronais motoras que acionam os músculos envolvidos em cada movimento. As grandes áreas motoras do córtex cerebral são a área motora primária (chamada de M1), que ocupa o giro pré-central do lobo frontal; a área motora suplementar (chamada de MS), que se localiza rostral e dorsalmente a M1; o córtex pré-motor (chamada de PM), situado em rostral e lateralmente a M1. Estas regiões são interconectadas e apresentam também comunicação com outras regiões corticais de ambos hemisférios, como a área somestésica primária e áreas associativas do lobo frontal e parietal. Portanto, a realização de um movimento voluntário depende uma interação entre neurônios M1, córtex pré-motor e na área motora suplementar, bem como em áreas subcorticais, como gânglios basais, tálamo, cerebelo e núcleos no tronco cerebral. O sistema motor não está somente envolvido com a produção dos movimentos, como também com seus aspectos representacionais, como o reconhecimento e o aprendizado de ações através da observação e capacidade de simulação mental de movimentos. Além disto, áreas frontoparietais envolvidas no processamento somatossensorial, visual-espacial e executivo estão intimamente ligados à rede motora (GREFKES E FINK, 2011).

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que, os estudos analisados indicam a conectividade da rede neural apresentando inúmeras alterações interhemisférica e intrahemisférica nos hemisférios cerebrais lesionado e não lesionado. Além disto, os papéis desempenhados por cada hemisfério após a lesão e ao longo da recuperação sensório-motora nos sugere serem distintos. Também, conclui-se que, o desempenho motor descrito nas investigações mostrou estar relacionado há modificações ocorridas na conectividade. Este fato, sugere ser, na tentativa de compensar as perdas das conexões após o AVE. Por fim, considera-se que há uma variabilidade nos métodos, sujeitos e análise feitas pelas pesquisas, portanto é necessário cautela na interpretação dos resultados obtidos; que esta revisão tenta apontar os caminhos atuais da neurociência em termos de conectividade da rede neural após o AVE, investigando principalmente sua relação com o desempenho motor e intervenções reabilitadoras; e que sugere outras investigações, pois no momento, nota-se uma cessação de novos e importantes achados.

REFERÊNCIAS

- Arya, K. N.; Pandian, S.; Verma, R. e Garg, R. K. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, vol. 15, no. 4, pp. 528–537, 2011.
- Bajaj, Sahil; Butler, Andrew J.; Drake, Daniel e Dhamala, Mukesh. Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation. *Neuroimage Clin.* 2015; 8: 572–582. Medicine. Elsevier. November 2013. Doi: 10.1016/j.nicl.2015.06.006 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501560/>
- Behrens, Timothy E. J., Sporns, Olaf. “Human Connectomics”. *Current Opinion in Neurobiology* 22.1 (2012): 144–153. PMC.
- Belagaje, S.R.; Feng, W. Recent advances in stroke recovery and rehabilitation. *Semin Neurol* Volume 33(5). P.:498-506. Nov. 2013.
- Belagaje, S.R. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneapolis Minn) Cerebrovascular Disease*. P. 238-253. Fevereiro 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 72p.: il. ISBN 978-85-334-2083-0
- Brouns, R.; Deyn, P.P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Elsevier. July 2009. <http://www.sciencedirect.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0303846709000821> ;
- Carter, Alex R.; Patel, Kevin R.; Astafiev, Serguei V.; Snyder, Abraham Z.; Rengachary, Jennifer; Strube, Michael J. Pope, Anna; Shimony, Joshua S.; Lang, Catherine E. Shulman, Gordon L.; Corbetta, Maurizio. Upstream Dysfunction of Somatomotor Functional Connectivity After Corticospinal Damage in Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* January 2012 vol. 26 no. 1 7-19. Disponível em <http://nnr.sagepub.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/content/26/1/7.full#sec-28> Acesso em 30 de novembro de 2016.
- Carrera, Emmanuel; Tononi; Giulio. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. Volume 137(Pt 9). P: 2408–2422. Set. 2014.
- Carter, Alex R.; Shulman, Gordon L. e Corbetta, Maurizio. *NeuroImage*. Volume 62, Issue 4, 1 Outubro de 2012, Pages 2271–2280. Connectivity — Connectivity. Disponível em <http://dx.doi.org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.neuroimage.2012.02.070>
- Carter, Alex R.; Shulman, Gordon L.; Corbetta, Maurizio. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *Neuroimage*. 1 de Outubro de 2013. 62(4): 2271–2280. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.070

- Corbett, Dale; Nguemeni, Carine; Gomez-Smith, Mariana. How can you mend a broken brain? Neurorestorative approaches to stroke recovery. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 38(4): 233–239. Published online 2014 Nov 13.
- Deb, Prabal; Sharma, Suash; Hassan, K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* Volume 17, Issue 3, June 2010, Pags 197–218. Review. <http://www.sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0928468009001369>.
- Dijkhuizen, Rick M.; Zaharchuk, Greg; Otte, Willem M. Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke. *Current Opinion in Neurology.* 27(6):637-643, Dezembro de 2014.
- Dimyan, Michael A.; Cohen; Leonardo G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* Volume 7 (2). P. 76–85. Fev. 2011.
- Durukan, Aysan; Tatlisumak, Turgut. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* Volume 87, Issue 1, May 2007, Pags 179–197. <http://www.sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0091305707001372>
- Faralli, Alessio; Bigoni, Matteo; Mauro, Alessandro; Rossi, Ferdinando; Carulli, Daniela. Noninvasive Strategies to Promote Functional Recovery after Stroke. *Neural Plast.* 2013.
- Feldt, Sarah; Bonifazi, Paolo; Cossart, Rosa. Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights. *Trends in Neurosciences.* Elsevier. 2011. May;34(5):225-36. Doi: 10.1016/j.tins.2011.02.007. Epub 2011 Apr 2.
- Freitas, Elizabete Viana de e Lúgia Py. *Tratado de geriatria e gerontologia.* n.p.: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 3ª edição, 2013.
- Goldstein, L.B. R.; Adams, M.J. Alberts, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke,* 37 (2006), pp. 1583–1633. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-33745155419&origin=inward&txGid=2C8213CCF831CB3F2883BCC9CC3BFE1F.wsnAw8kcdt7IPYLO0V48gA%3a2>
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Kust J, Karbe H, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 63:236–46. 2008.
- Grefkes, Christian; Fink, Gereon R. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *The Lancet Neurology.* Volume 13, No. 2, p206–216. Fevereiro de 2014.
- Grefkes, Christian; Fink, Gereon R. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol.* Dezembro de 2012. 25(6): 670–675. Doi: 10.1097/WCO.0b013e3283598473
- Grefkes, Christian; Fink, Gereon R. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain.* PMC. 2011;134(5):1264-1276. Doi:10.1093/brain/awr033.

- Grefkes, Christian; Nowak, Dennis A.; Eickhoff, Simon B.; Dafotakis, Manuel; Küst, Jutta; Karbe, Hans; Fink, Gereon R. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. Fevereiro de 2008; 63(2): 236–246. Doi: 10.1002/ana.21228
- Hankey, Graeme. Stroke. *The Lancet*. Elsevier. 2016. <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S014067361630962X>
- Hooker, Steven P; Sui, Xuemei; Colabianchi, Natalie; Vena, John; Laditka, James; LaMonte, Michael J. e Blair, Steven N. Cardiorespiratory fitness as a predictor of fatal and nonfatal stroke in asymptomatic women and men. *Stroke*, 39 (2008), pp. 2950–2957 <http://stroke.ahajournals.org/content/39/11/2950>
- Inman, Cory S.; James, G. Andrew; Hamanna, Stephan; Rajendrad, Justin K. Pagnonic, Giuseppe; Butler, Andrew J. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *Neuroergonomics: The human brain in action and at work*. *NeuroImage*. Volume 59, Issue 1, 2 Janeiro de 2012, Pages 227–237. Elsevier. Disponível em <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1053811911008780>
- James, W.P.T. WHO recognition of the global obesity epidemic. Review. *International Journal of Obesity*. Nature Publishing Group. Volume 32, December 2008, Pages S120-S126. <http://www.nature.com/ijo/journal/v32/n7s/full/ijo2008247a.html>
- Jang, Sung Ho; Kwon, Yong Hyun; Lee, Mi Young; Lee, Dong Yeop; Hong, Ji Heon. Difference of neural connectivity for motor function in chronic hemiparetic stroke patients with intracerebral hemorrhage. *Neuroscience Letters*. Volume 531, Issue 2, 7 Dezembro 2012, Pags 80–85. Elsevier. Disponível em <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0304394012013948>. Acesso em 30 de Novembro de 2016.
- Jiang, Lin; Huijuan, Xu; Chunshui, Yu. Brain Connectivity Plasticity in the Motor Network after Ischemic Stroke. *Neural Plasticity* 2013 (2013): 924192.
- Keilholz, Shella Dawn. The Neural Basis of Time-Varying Resting-State Functional Connectivity. *Brain Connectivity* 4.10 (2014): 769–779. PMC.
- Lai, Ted Weita; Zhang, Shu; Wang, Yu Tian. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. Elsevier. April 2014. <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0301008213001305>
- Langhorne, Peter; Bernhardt, Julie; Kwakkel, Gert. Stroke rehabilitation. *The Lancet*. Volume 377, No. 9778, p1693–1702, 14 Maio de 2011.
- Li W; Li Y; Zhu W e Chen X. Changes in brain functional network connectivity after stroke. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(1):51-60. doi:10.4103/1673-5374.125330.
- Mcphee, Stephen J. Fisiopatologia da doença [recurso eletrônico]: uma introdução à Medicina Clínica/ Stephen J. Mcphee, William F. Ganong. – 5. Ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2011.
- Middleton, Laura E.; Corbett, Dale; Brooks, Dina; Sage, Michael D.; MacIntosh, Bradley J.; McIlroy, William E. e Black, Sandra E. Physical activity in the prevention of

- ischemic stroke and improvement of outcomes: A narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Elsevier. February 2013. <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0149763412002011>
- Miller, Joseph; Kinni, Harish; Lewandowski, Christopher; Nowak, Richard; Levy, Phillip. Management of Hypertension in Stroke. *Annals of Emergency Medicine*. Elsevier. September 2014. <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0196064414001966>
- Mintzopoulos, Dionyssios; Astrakasa, Loukas G.; Khanicheh, Azadeh; Konstas, Angelos A.; Singhal, Aneesh; Moskowitz, Michael A.; Rosenb, Bruce R. e Tzika, A. Aria. Connectivity alterations assessed by combining fMRI and MR-compatible hand robots in chronic stroke. *International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society (IBMISPS)*. *Neuroimage*. Elsevier. Volume 47, Supplement 2, August 2009, Pages T90–T97. Disponível em <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1053811909002389>
- Nomura, E.M; Gratton, C.; Visser, R.M.; Kayser, A.; Perez, F; D'Esposito, M. Double dissociation of two cognitive control networks in patients with focal brain lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:12017–22.
- Nudo, R.J. Neural bases of recovery after brain injury. *J Commun Disord*. Volume 44(5). P: 515-20. Setembro 2011.
- Ovbiagele, Bruce; Nguyen-Huynh, Mai N. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011. Volume 8, Number 3, Page 319 <http://link-springer-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007%2Fs13311-011-0053-1>
- Rehme, Anne K; Grefkes, Christian. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol*. 1 de Janeiro de 2013. 591(Pt 1): 17–31. Doi: 10.1113/jphysiol.2012.243469
- Rehme, Anne K.; Eickhoff, Simon B.; Wang, Ling E.; Fink, Gereon R.; Grefkes, Christian. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage*. 1 de Abril de 2011; 55(3): 1147–1158. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.014 Disponível em <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1053811911000322>
- Rehme, A. K.; Fink, G. R; Cramon, D. Y e Grefkes, C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI,” *Cerebral Cortex*, vol. 21, no. 4, pp. 756–768, 2011.
- Reiffel, James A. Atrial Fibrillation and Stroke: Epidemiology. *The American Journal of Medicine*. Volume 127, Issue 4. Abril de 2014, Páginas e15-e16. Disponível em <http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0002934313004415>
- Rosso, Charlotte; Valabregue, Romain; Attal, Yohan; Vargas, Patricia; Gaudron, Marie Baronnet, Flore e Samson, Yves et al. Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke. 2013. *Plos ONE* 8, no. 9: 1. Academic Search Premier, EBSCOhost. Disponível em 10.1371/journal.pone.0073164

- Pin-Barre, Caroline; Laurin, Jérôme. Physical Exercise as a Diagnostic, Rehabilitation, and Preventive Tool: Influence on Neuroplasticity and Motor Recovery after Stroke. *Neural Plasticity*, vol. 2015. Jun. 2015.
- Pollock, Alex; Baer, Gillian; Campbell, Pauline; Choo, Pei Ling; Forster, Anne; Morris, Jacqui; Pomeroy, Valerie M.; Langhorne, Peter. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. Volume 4. 2014.
- Sala-Llonch, Roser; Bartrés-Faz, David; e Junqué, Carme. Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*. 2015. PMC.
- Sharma, Nikhil; Baron, Jean-Claude; Rowe, James B. Motor imagery after stroke: Relating outcome to motor network connectivity. Original Article. *Annals of Neurology*. Publicado em 29 de Julho de 2009. DOI: 10.1002/ana.21810
- Siegel, Joshua Sarfaty et al. "Disruptions of Network Connectivity Predict Impairment in Multiple Behavioral Domains after Stroke." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113.30 (2016): E4367–E4376.
- Silasi, Gergely; Murphy, Timothy H. Stroke and the Connectome: How Connectivity Guides Therapeutic Intervention. *Neuron*. Elsevier. 17 September 2014.
- Silva-Smith, Amy L; Fleury, J; Belyea, M. Effects of a physical activity and healthy eating intervention to reduce stroke risk factors in older adults. *Preventive Med*. Volume 57(5). P:708-112013. Nov, 2013
- Simpson, Sean L.; Bowman, F. DuBois e Laurienti, Paul J. Analyzing complex functional brain networks: fusing statistics and network science to understand the brain. *Statistics surveys*. (2013): 1–36. PMC.
- Sommer, Clemens J. "Ischemic Stroke: Experimental Models and Reality." *Acta Neuropathologica* 133.2 (2017): 245–261.
- Sporns, Olaf; Tononi, Giulio; and Kötter, Rolf. The human connectome: a structural description of the human brain. *Plos computational biology*. 2005. PMC.
- Sporns, Olaf. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier. April 2013. <http://dx.doi.org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.conb.2012.11.015>
- Sporns, Olaf. The human connectome: a complex network. *Annals of the new york academy of sciences*. April 2011. Vol.1224, pp.109-25.
- Stam, C.J.; Van Straaten, E.C.W; Van Dellen, E.; Tewarie, P.; Gong, G.; Hillebrand, A; Meier, J.; Van Mieghem, P. The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks. *International Journal of Psychophysiology*. Elsevier. 2016
- Sun, Junfeng, Shanbao Tong, and Guo-Yuan Yang. "Reorganization of Brain Networks in Aging and Age-Related Diseases." *Aging and Disease*. 2012.
- Van Meer, Maurits P. A; Van Der Marel, Kajo; Waang, Kun; Otte, Willem M.; Roeling, Tom AP; Viergever, Max A.; Berkelbach, Jan Willem Van der Sprenkel; Dijkhuizen, Rick M. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *The Journal of*

Neuroscience. 17 de março de 2010. 30(11): 3964-3972. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5709-09.2010

- Vrdoljak, Davorka; Marković, Biserka Bergman; Puljak, Livia; Lalić, Dragica Ivezić; Kranjčević, Ksenija; Vučak, Jasna. Lifestyle intervention in general practice for physical activity, smoking, alcohol consumption and diet in elderly: A randomized controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier. Volume 58, Issue 1, January–February 2014, Pages 160–169. <http://www.sciencedirect.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0167494313001416>
- Waddena, Katie P.; Woodwardc, Todd S.; Metzack, Paul D.; Lavignec, Katie M.; Lakhania, Bimal; Auriata, Angela M.; Boyd, Lara A. Compensatory motor network connectivity is associated with motor sequence learning after subcortical stroke. *Behavioural Brain Research*. Elsevier. Volume 286, 1 June 2015, Pages 136–145. Research report. Disponível em <http://www.sciencedirect.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0166432815001448>
- Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 2010;133:1224–38.
- Wang, Ling E.; Fink, Gereon R.; Diekhoff, Svenja; Rehme, Anne K.; Eickhoff, Simon B.; Grefkes, Christian. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Annals of neurology*. Publicado em 28 Dezembro de 2010. DOI: 10.1002/ana.22237 (2)
- Westlake, K. P.; Hinkley, L. B.; Bucci, M.; Guggisberg, A. G.; Findlay, A. M.; Byl, N.; Nagarajan, S. S. Resting State Alpha-band Functional Connectivity and Recovery after Stroke. *Experimental Neurology*. 2012. 237(1), 160–169. [Http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.020](http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.020).
- Wig, G. S., Schlaggar, B. L. And Petersen, S. E. (2011), Concepts and principles in the analysis of brain networks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224: 126–146. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05947.x
- Xu, Huijuan; Qin, Wen; Chen, Hai; Jiang, Lin; Li, Kuncheng e Yu, Chunshui. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke. *Plos ONE* 9, no. 1: 1-9. 2014. Academic Search Premier, EBSCOhost.