



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

**MICROESTADOS DE ELETROENCEFALOGRAMA NO ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL**

LETÍCIA MARIA DA SILVA

JOÃO PESSOA - 2023

LETÍCIA MARIA DA SILVA

**MICROESTADOS DE ELETROENCEFALOGRAMA NO ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Área de concentração: Neurociência Cognitiva e Comportamento

Linha de pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-Clínica e Clínica

Orientadora: Prof.a Dr.a Suellen Marinho dos Santos
Andrade

JOÃO PESSOA – 2023

MICROESTADOS DE ELETROENCEFALOGRAMA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Letícia Maria da Silva

Dissertação de mestrado aprovada em 26 de setembro de 2023.

Banca examinadora:



Profª. Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos
Orientadora
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Nelson
Torro Alves

Assinado de forma
digital por Nelson Torro
Alves

Dados: 2023.09.28
08:13:30 -0300

Prof. Dr. Nelson Torro Alves
Membro Interno
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Documento assinado digitalmente
 KATIA KARINA DO MONTE SILVA MACHADO
Data: 03/10/2023 10:38:11-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profª. Dra. Katia Karina do Monte Silva Machado
Membro Externo
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



Prof. Dr. Daniel Gomes da Silva
Machado
Membro Externo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
(UFRN)

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586m Silva, Letícia Maria da.

Microestados de eletroencefalograma no acidente vascular cerebral / Letícia Maria da Silva. - João Pessoa, 2023.

90 f. : il.

Orientação: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Acidente vascular cerebral (AVC). 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Eletroencefalograma. 4. Biomarcadores. I. Andrade, Suellen Mary Marinho dos Santos. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.831(043)

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a todos que me apoiaram, acreditaram e me incentivaram a concluir a presente pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por tudo que tem feito em minha vida, por todos os ensinamentos, todo consolo e por toda paz em meu coração.

Agradeço ao meu esposo pelo apoio em todos os momentos. Obrigada por sempre estar perto, até nos momentos em que pensei em desistir, obrigada por todos os sonhos compartilhados e por todas conquistas realizadas.

Minha Lorena, minha filha querida, como agradecer a você? Você é o melhor presente que tive durante este percurso do mestrado. Foi você quem me fez continuar, me fez persistir e querer ser uma pessoa melhor. Quantas vezes escrevi esta dissertação com você nos braços e quantas vezes parei de escrever para lhe dar o carinho que você tanto queria. Sou muito grata pela sua vida.

Aos meus familiares. Meus pais, meus exemplos de vida e de luta. Concluo essa etapa graças a vocês. Grandes incentivadores e apoiadores. Obrigada por tudo! Beatriz e Vitória, minhas irmãs, muito obrigada por todo incentivo e descontração nos momentos em que mais precisei, vocês foram fundamentais e importantes. Eu amo vocês. Sou grata aos meus primos, tias, sogra, sogro e cunhado, sei o quanto vocês vibram, torcem e oram por mim.

Agradecimento especial à minha orientadora Dra. Suellen Andrade. Agradeço por toda paciência, gentileza e confiança depositada em mim. Lembro-me da primeira vez que conversamos, onde falei sobre meu interesse em participar da seleção. No final da reunião, a senhora segurou minha mão, olhou nos meus olhos e falou: Letícia, vai dar tudo certo! Essa sempre era a frase falada por você em todas as reuniões “Vai dar tudo certo!”. Assim como no nosso primeiro dia de reunião, a senhora nunca soltou minha mão durante todo esse percurso desafiador. Gratidão sempre!

Agradeço aos meus colegas de laboratório por todos os ensinamentos compartilhados, tenham certeza que aprendi muito com vocês. À todos os colaboradores envolvidos nesta pesquisa, muito obrigada por todo comprometimento. Vanessa, psicóloga responsável pelas avaliações desta pesquisa, muito obrigada por todo conhecimento partilhado e por todo carinho e preocupação com os pacientes.

Por fim, agradeço aos meus queridos pacientes que acreditaram e confiaram neste trabalho. Prometo sempre dar o meu melhor e ser uma profissional/pessoa na qual vocês sempre poderão encontrar verdade, respeito, compreensão, esperança e amor. Gratidão!!!

EPÍGRAFE

“Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.” (Josué 1:9)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
APRESENTAÇÃO	14
1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Acidente Vascular Cerebral.....	15
1.2 Eletroencefalograma.....	16
1.2.1 Microestados do EEG e mapas clássicos.....	16
1.3 Tratamento para o AVC	18
1.3.1Atividade de dupla tarefa.....	18
1.3.2 tDCS no AVC	19
1.4 Microestados em pacientes com AVC e sua importância como biomarcador	22
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral.....	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. JUSTIFICATIVA	25
4 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	26
4.1 Participantes.....	26
4.1.1 Critérios de inclusão	26
4.1.2 Critérios de exclusão.....	27
5. DESFECHOS	27
5.1 Medidas clínicas.....	27
5.2 Eletroencefalograma.....	28
5.3 Planejamento estatístico	30
5.4 Medidas de prevenção a COVID-19.....	30

6. RESULTADOS	31
6.1 ARTIGO 1: CORRELATOS ENTRE MICROESTADOS DO EEG E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PESSOAS COM AVC	32
6.1.1 Resumo	32
6.1.2 Introdução	33
6.1.3 Métodos	34
6.1.4 Resultados.....	36
6.1.5 Discussão	41
6.1.6 Conclusão	44
6.1.7 Referências.....	46
6.2 ARTIGO 2: MUDANÇAS NOS MICROESTADOS DO EEG APÓS O TRATAMENTO COMBINADO DE TDCS E TREINO DE DUPLA TAREFA EM PACIENTES COM AVC: UM ESTUDO PILOTO CRUZADO, SHAM-CONTROLADO, DUPLO-CEGO.....	50
6.2.1 Resumo	50
6.2.2 Introdução	51
6.2.3 Métodos	52
6.2.4 Resultados.....	56
6.2.5 Discussão	59
6.2.6 Conclusão	61
6.2.7 Referências.....	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
8. REFERÊNCIAS.....	68
ANEXO A – NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE	77
ANEXO B – TIMED UP AND GO.....	79
ANEXO C - TESTE DO DESENHO DE UM RELÓGIO	79
ANEXO D - TESTE DE TRILHAS A – TMT A.....	80
ANEXO E - TESTE DE TRILHAS B – TMT B.....	82
ANEXO F - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL – FAS.....	84

ANEXO G – MOCA.....	85
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO	87
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.....	88
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	89

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do método de segmentação de microestados de EEG

ARTIGO 1: CORRELATOS ENTRE MICROESTADOS DO EEG E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PESSOAS COM AVC

Figura 1. Mapas clássicos de microestados.

ARTIGO 2: MUDANÇAS NOS MICROESTADOS DO EEG APÓS O TRATAMENTO COMBINADO DE TDCS E TREINO DE DUPLA TAREFA EM PACIENTES COM AVC: UM ESTUDO PILOTO CRUZADO, SHAM-CONTROLADO, DUPLO-CEGO

Figura 1. Desenho do Estudo.

Figura 2. Mapas clássicos de microestados.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: CORRELATOS ENTRE MICROESTADOS DO EEG E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PESSOAS COM AVC

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos grupos.

Tabela 2. Valores dos parâmetros de microestados e comparação entre grupos.

Tabela 3. Correlações dos microestados dos grupos AVCs com dados/desfechos clínicos.

Tabela 4. Regressão entre métricas de microestados e dados clínicos.

ARTIGO 2: MUDANÇAS NOS MICROESTADOS DO EEG APÓS O TRATAMENTO COMBINADO DE TDCS E TREINO DE DUPLA TAREFA EM PACIENTES COM AVC: UM ESTUDO PILOTO CRUZADO, SHAM-CONTROLADO, DUPLO-CEGO

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes.

Tabela 2. Valores dos parâmetros de microestados e comparação com as terapias.

Tabela 3. Correlações dos microestados pós tDCS e dupla tarefa com desfechos clínicos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC - Acidente vascular Cerebral
DLPFC - Área pré frontal dorsolateral
DT – Dupla tarefa
EEG - Eletroencefalograma
ES - Efeito significativo
fMRI - Ressonância magnética funcional
FV - Fluência verbal
GFP - Poder de campo global
HDA - História da doença atual
ICA - Análises de Componentes Independentes
M1 - Área motora primária
MS - Microestados
MoCA - Montreal Cognitive Assessment
NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale
OA – Olhos abertos
OF – Olhos fechados
TDCS - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
TDR - Teste de desenho do relógio
TMT - Teste de trilhas
TUG - Time Up and Go

MICROESTADOS DE ELETROENCEFALOGRAMA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) tem sido considerado uma das principais causas de deficiência de longo prazo na população adulta. Geralmente o AVC causa déficits, como fraqueza muscular assimétrica entre os membros, comprometimento da capacidade proprioceptiva, perda sensorial, problemas de visão e espasticidade. Tem-se visto nas últimas décadas avanços tecnológicos no ramo neurológico, o que acentua o interesse na fomentação de técnicas de estimulação não invasiva, capazes de modular a polaridade cerebral, onde entre essas técnicas encontra-se a estimulação transcraniana por corrente contínua – tDCS. Nesta perspectiva, a presente dissertação tem como objetivo principal avaliar como os microestados de eletroencefalograma de pacientes após acidente vascular cerebral se comportam. Para operacionalização deste objetivo, foram desenvolvidos dois estudos. O estudo 1 consistiu em um estudo observacional envolvendo pacientes com AVC crônico, subagudo e controles saudáveis. Os participantes foram submetidos à um exame de eletroencefalograma em duas condições (olhos abertos e fechados) por três minutos, onde observamos que o grupo AVC crônico apresentou uma menor variância explicada pelo modelo dos microestados (ExpVar) nas duas condições (olhos abertos e olhos fechados), enquanto o grupo controle apresentou uma maior ExpVar. O grupo subagudo apresentou maiores diferenças nos parâmetros de microestados quando comparado aos demais grupos. Acreditamos que esses achados podem ser explicados de acordo como tempo e ou ausência de lesão, tendo em vista que pacientes com AVC crônico apresentam um maior tempo de lesão e se não inseridos em um processo de reabilitação essas sequelas podem se tornar mais fortes e presentes, precisando de um número maior de mapas de microestados para explicar a sua variação. Já o estudo 2 refere-se a um estudo piloto, sham-controlado, duplo-cego e aleatorizado, do tipo cruzado, envolvendo pacientes com AVC em estágio crônico. Os participantes foram submetidos à três diferentes montagens de tDCS (tDCS anódica + treino de dupla tarefa, tDCS dualsite + treino de dupla tarefa e tDCS sham + treino de dupla tarefa). O EEG foi avaliado utilizando 32 canais na condição de olhos abertos, cujos achados apontaram que a tDCS dualsite apresentou mudança para a duração do microestados C e D, esse achado não foi possível ser observado nos outros tipos de estimulação, além disso encontramos correlações significativas entre os parâmetros de microestados e aspectos cognitivos dos participantes. Desta forma, este trabalho sugere o monitoramento dos dados do EEG em paralelo ao tratamento que pode ser utilizado para auxiliar o manejo clínico da doença. Esperamos que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações.

Palavras-chaves: Acidente Vascular Cerebral; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Eletroencefalografia; Biomarcadores.

APRESENTAÇÃO

O AVC é uma das principais causas de incapacidade funcional a longo prazo na população adulta, acarretando diversos prejuízos funcionais que interferem na qualidade de vida e nas atividades habituais do dia. Apesar da similaridade dos sintomas apresentados pelos pacientes, cada sujeito é único e responde de forma diferente aos tratamentos realizados (Stinear et al., 2020; Hesse et al., 2011). Os microestados de EEG tem sido amplamente estudado como um promissor biomarcador clínico em diversas populações como por exemplo, no Parkinson, Alzheimer e Esquizofrênia (Machado et al., 2023; Lassi et al., 2023; Sun et al., 2021). No AVC não é diferente, alguns estudos, embora ainda sejam poucos, se preocuparam em estudar os microestados de EEG em pessoas com AVC correlacionando com escalas clínicas ou apenas realizando comparações com pessoas saudáveis (Wang et al., 2022; Hao et al., 2022).

Desta forma, a temática central desta dissertação é abordar o estudo dos microestados em pessoas com AVC, bem como observar as correlações existentes entre microestados e desfechos clínicos, tendo como foco investigar como os microestados de pessoas com AVC se comportam.

A dissertação em questão é apresentada no modelo escandinavo, estruturado em dois artigos. O primeiro artigo trata-se de um estudo com caráter observacional, exploratório e correlacional, onde os parâmetros de microestados de EEG em estado de repouso nas condições de olhos abertos e olhos fechados dos grupos AVC subagudo, AVC crônico e controles saudáveis são comparados entre si. O segundo artigo trata-se de um estudo piloto, sham-controlado, duplo-cego e aleatorizado, do tipo cruzado, envolvendo pacientes com AVC em estágio crônico. Neste artigo foram observadas as mudanças nos parâmetros de microestados de EEG após três diferentes montagens de tDCS associada ao treino de dupla tarefa. Nenhum estudo, até o momento, investigou a associação dos microestados com técnicas de neuromodulação.

Esperamos que esse estudo seja encorajador para realização de futuros trabalhos envolvendo essa temática.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é ocasionado por uma brusca interrupção do fluxo sanguíneo no encéfalo, que pode ser causado tanto por obstrução de uma artéria caracterizando o AVC isquêmico, quanto por ruptura dos vasos caracterizando o AVC hemorrágico (Scalzo et al, 2010).

Imediatamente após o AVC, vários mecanismos celulares neurotóxicos são desencadeados resultando em morte neuronal. Dentre os principais eventos estão a liberação de aminoácidos como o glutamato, a produção de radicais livres, a ocorrência de lesões celulares oxidativas e a indução de apoptose e inflamação (Romero et al., 2006).

O AVC tem sido considerado uma das principais causas de deficiência de longo prazo na população adulta (Hordacre; Moezzi; Riding, 2019), não sendo mais considerado uma doença dos idosos, uma vez que 2/3 de todos os AVCs ocorrem entre pessoas com menos de 70 anos de idade (Giang et al., 2013). Segundo o Ministério da Saúde, o AVC é responsável por 40% das aposentadorias precoces, sendo uma das causas mais importantes de mortalidade no Brasil (Berenguer, 2019).

O AVC possui vários fatores de risco, eles são divididos em fatores de risco modificáveis, como por exemplo, hipertensão arterial, diabetes, uso de contraceptivos associados ao fumo, álcool em excesso, e os fatores de risco não modificáveis como: idade, sexo, raça étnica e herança genética (OLIVEIRA et al., 2017).

Na maioria dos casos, o AVC causa déficits de longo prazo, como fraqueza muscular assimétrica entre os membros, comprometimento da capacidade proprioceptiva, perda sensorial, problemas de visão e espasticidade. Além disso, esses déficits sensório-motores interferem em várias funções dos membros inferiores, incluindo equilíbrio, controle postural e capacidade de marcha, afetando a sua qualidade de vida (Kang et al., 2020).

O déficit neurológico irá depender do tamanho, localização da lesão e da quantidade de fluxo sanguíneo colateral. O comprometimento pode ser unilateral ou bilateral, resultando em hemiparesia ou hemiplegia, bem como poderá ter apresentação quadriparética ou quadriplégica. Déficits como heminegligência, hemianopsia, apraxia e ataxia também são comuns, dependendo do local afetado (Andrade; Oliveira, 2015).

Em um cérebro saudável o mecanismo de competição inter-hemisférica acontece de maneira recíproca entre os hemisférios, esse equilíbrio é quebrado após uma lesão unilateral,

resultando em excitação excessiva do hemisfério não afetado e inibição aumentada do hemisfério afetado (Bai et al., 2019). Em pacientes pós-AVC, acredita-se que o equilíbrio inter-hemisférico possa estar alterado como resultado da lesão cerebral (Carneiro, 2015). Em geral, indivíduos saudáveis apresentam forte ativação cerebral nas regiões cerebrais contralaterais à mão em movimento. No entanto, quando pacientes com AVC com danos nas regiões cerebrais que controlam as funções motoras movem sua mão afetada, por exemplo, eles mostram ativação cerebral em ambos os hemisférios: atividade fraca na região ipsilesional, como esperado, e forte atividade nas regiões contralesional (Park et al., 2016).

Nesta perspectiva, o EEG tem sido apontado como uma ferramenta útil no estudo do estado funcional e para o diagnóstico de danos e distúrbios do cérebro.

1.2 Eletroencefalograma

O EEG é o registro da atividade elétrica cerebral em diferentes regiões do córtex. A captação dos sinais elétricos é realizada por meio da fixação de eletrodos sobre a superfície do escalpo. Como o sinal de EEG possui uma amplitude em microvolts (μVpp) se faz necessária a utilização de amplificadores, deixando o sinal possível de ser registrado. A interface eletrodo-eletrólito é muito importante e deve ser capaz de fornecer uma boa conexão entre a pele e o material condutor do eletrodo, caso contrário o sinal EEG, além de contaminado por ruído, poderá sofrer distorção (Stecklow, 2006). É considerado um exame simples, não invasivo e de elevada resolução temporal (Dopplemayr et al., 2002), sendo um método amplamente utilizado em laboratórios para monitorar não invasivamente a atividade do cérebro (Gomes, 2015).

O EEG tem sido subdividido em diferentes bandas de frequência, onde seus limites podem variar por autor. Tais bandas refletem um funcionamento específico do córtex (Bear et al., 2002). A atividade rítmica no córtex é caracterizada por sua frequência, que é a taxa na qual uma onda se repete dentro de 1 segundo, por isso é medida em hertz (Hz). As frequências mais comuns são: delta (< 4 Hz), teta (4–7 Hz), alfa (8–13 Hz) e beta (> 13 Hz) (Luft; Andrade, 2006), ou ainda: gama (γ), lambda (λ), mi (μ) dentre outras (Macedo, 2011).

1.2.1 Microestados do EEG e mapas clássicos

Com base na observação de que as topografias dos mapas EEG têm padrões quase estáveis, os pesquisadores no início dos anos 1990 começaram a caracterizar esses mapas topográficos estáveis — “microestados EEG”. Os microestados refletem períodos curtos (~ 100

ms) de estados cerebrais quase estáveis que evoluem no tempo, resultantes da atividade síncrona e coordenada de redes cerebrais, durante esses períodos, a topografia permanece fixa, enquanto a polaridade pode se inverter. Alguns protótipos de microestados, recorrentes ao longo do tempo, podem ser identificados de forma confiável entre diversos pacientes, indicando a possibilidade de identificação de padrões (Mishra et al., 2020; Hao et al., 2022; Terpou et al., 2020; Michel e Koenig., 2018).

A análise de microestados consiste no exame de mapas topográficos de potencial cerebral extraídos do sinal de EEG com localização na curva de *GFP* (Global Field Power), obtido por:

$$GFP = \sqrt{\frac{1}{C} \sum_{l=1}^C (V_l(t) - V_{méd}(t))^2}$$

onde C é o número de eletrodos, t é um dado instante de tempo, $V_l(t)$ é o potencial do i -ésimo eletrodo no instante t , $V_{méd}$ é o potencial médio de todos os eletrodos. O *GFP* é uma medida singular e independente de referência do potencial do sinal ao longo dos eletrodos. Matematicamente, o *GFP* é o desvio padrão de todos os eletrodos num dado instante de tempo. Por serem os pontos com a maior relação sinal ruído, a probabilidade de encontrar um microestado nos picos da curva *GFP* é maximizada (Kuster, Ciarelli., 2021).

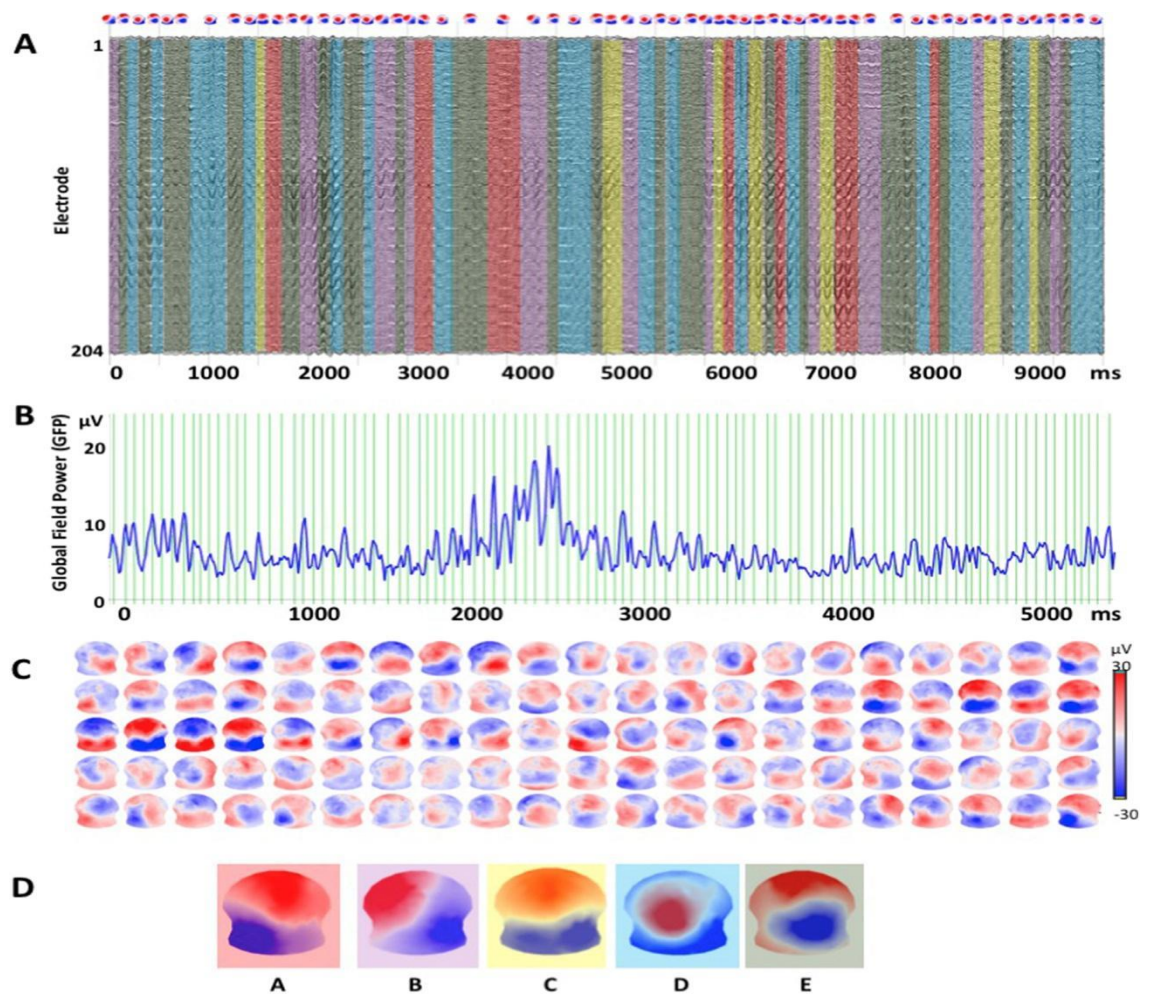
Após o cálculo do *GFP*, os dados de EEG passam por uma análise de agrupamento espacial. Diversas análises de agrupamento espacial podem ser realizadas, porém de acordo com Michel e Koenig (2018) o agrupamento de K-means é o mais robusto pois agrupa mapas com alta correlação espacial de forma iterativa aninhada e determina a topografia representativa que melhor explica a variação em cada cluster.

No estado de repouso de um adulto saudável, demonstrou-se que a maior parte da variação dos sinais de EEG é explicada por sequências de apenas quatro topografias específicas com polaridades fixas, rotuladas como A, B, C, D (croce et al., 2021). Na Figura 1 é possível observar os passos para obtenção dos microestados.

As métricas de microestado podem ser calculadas como descritores globais de sua dinâmica, como (1) a duração média que um determinado microestado permanece estável, (2) a frequência de ocorrência de cada microestado independente de sua duração individual, (3) a fração do tempo total de gravação para qual um determinado microestado é dominante (ou seja, cobertura) e (4) a variância global explicada por cada microestado (Michel, Koenig ., 2018).

A análise de microestado EEG é considerada uma abordagem útil para estudar o comportamento neural de muitos processos cognitivos e é um excelente método para investigar a dinâmica do EEG e vincular essa dinâmica à cognição e à doença (Mishra et al., 2020).

Figura 1. Ilustração do método de segmentação de microestados de EEG



A . Gravação de EEG de 10 segundos com os olhos fechados de 204 eletrodos. **B** . Curva de potência de campo global (GFP) dos primeiros 5 s deste arquivo EEG. Os picos GFP são marcados por linhas verticais. **C** . Mapas topográficos em picos GFP consecutivos. **D** . Análise de agrupamento k -means dos mapas nos picos GFP de todo o arquivo EEG (Michel e Koenin., 2018).

1.3 Tratamento para o AVC

1.3.1Atividade de dupla tarefa

A atividade de dupla tarefa (DT) também conhecida como tarefa simultânea é adquirida ao longo de toda a vida e está presente no nosso dia a dia. De grande utilidade, é um requisito fundamental para o funcionamento adequado em diversas atividades cotidianas. Em situações normais, a execução simultânea de tarefas cognitivas e motoras ocorre de forma automática. No entanto, quando há alterações cognitivas e/ou no controle motor, isso demanda mais atenção, o que pode comprometer o desempenho em diversos fatores (Candido et al., 2012).

Considerando esse cenário, tendo em mente que lesões cerebrais frequentemente resultam em mudanças tanto cognitivas quanto motoras, surge a situação em que ações previamente automáticas passam a requerer maior envolvimento do sistema de atenção, ou seja, das funções executivas. A habilidade reduzida de realizar duas tarefas simultaneamente e a dificuldade em se ajustar a ambientes em transformação podem restringir a capacidade das pessoas com um AVC de reintegrarem-se na comunidade (Arruda., 2021).

As vias responsáveis pela coordenação da marcha, equilíbrio e percepção corporal são frequentemente afetadas em indivíduos que sofreram um AVC. Especificamente, a quantidade de recursos cognitivos exigidos para a locomoção é refletida na atividade do córtex pré-frontal. Indivíduos com histórico de AVC demonstram um aumento na ativação do córtex pré-frontal durante o ato de caminhar, em comparação com indivíduos saudáveis, devido à demanda crescente de atenção necessária para realizar a locomoção. A inclusão de uma tarefa adicional durante a caminhada amplifica a atividade do córtex pré-frontal e a necessidade de concentração adicional. Além disso, foi observada uma maior ativação do giro frontal superior bilateral, giro temporal inferior bilateral e núcleo caudado esquerdo em pacientes com AVC quando realizam uma tarefa dupla, em comparação com as situações em que realizam apenas uma tarefa. O treino de dupla tarefa envolve a coordenação de atividades cognitivas e motoras, o que pode estimular a função cognitiva, incluindo a atenção, o raciocínio e o planejamento (Chiaromonte et al., 2022; Liu et al., 2017).

1.3.2 tDCS no AVC

A tDCS difere das outras técnicas de estimulação por não induzir potenciais de ação neuronal já que a corrente elétrica utilizada é de baixa intensidade e incapaz de despolarizar os neurônios (Nitsche et al., 2008), também é considerada uma terapia promissora, tendo em vista que é de fácil utilização, indolor, segura e que promove vários efeitos benéficos nas funções motoras, sensoriais, cognitivas e emocionais (Fregni et al., 2005; Nitsche e Paulus, 2011). A

tDCS pode regular a excitabilidade cortical influenciando a polaridade da membrana, onde a corrente anódica aumenta a excitabilidade e a catódica reduz a excitabilidade. Portanto, em pacientes pós-AVC quando o ânodo é aplicado no hemisfério cerebral ipsilesional à lesão ou o cátodo no hemisfério contralesional, o equilíbrio entre os inter-hemisférios tende a ser restaurado (Bai et al., 2019).

Várias revisões sistemáticas vem relatando a variabilidade de resposta que pode ser encontrada quando a tDCS é aplicada em pacientes com AVC sugerindo que sejam realizados estudos com aqueles que provavelmente melhor se beneficiaram com a corrente elétrica (Elsner et al., 2016; Triccas et al., 2016). Alguns fatores podem influenciar nessa resposta, como por exemplo, o estágio do AVC (agudo, subagudo ou crônico) (Kang Weingart; Cauraugh, 2018; Kang, Summers, Cauraugh, 2015).

Kang Weingart e Cauraugh (2018) realizaram uma revisão sistemática que avaliou os efeitos da tDCS catódica para indivíduos com AVC em diferentes fases de recuperação. Foi verificado diferenças nos efeitos do tratamento da tDCS nas funções motoras com base em dois grandes estágios de recuperação. Especificamente, no estágio agudo ou subagudo não foi revelado tamanho de efeito significativo (ES) da tDCS ($ES = 0,46$ e $P = 0,07$), enquanto o protocolo tDCS melhorou significativamente funções motoras em pacientes na fase crônica pós-AVC ($ES = 0,71$ e $P < 0,001$).

Por outro lado, Kang, Summers, Cauraugh (2015), também realizaram uma revisão sistemática, onde foram avaliados os efeitos da estimulação na aprendizagem motora dos participantes. Uma das variáveis observadas nesta revisão, foram os efeitos da tDCS nos diferentes estágios do AVC. Foram encontrados efeitos benéficos no aprendizado motor nos estágios de recuperação subaguda e crônica pós-AVC. Embora nesta meta-análise os autores tenham encontrado um ES positivo significativo no grupo subagudo ($ES = 0,68$), alguns cuidados devem ser exercidos por causa da alta heterogeneidade ($I^2 = 64,45\%$) e nível de confiança mais amplo (IC 95% 0,15-1,20). Por outro lado, os efeitos de longo prazo dos protocolos da tDCS sobre AVC crônico são robustos ($ES = 0,64$; IC de 95% 0,44 a 0,85; $I^2 = 0,00\%$).

Alguns ensaios clínicos têm se preocupado em observar os efeitos da tDCS na fase subaguda do AVC (Koo et al., 2018; Klomjai et al., 2018; Kim et al., 2010; Kim et al., 2009). No estudo de Koo et al (2018), foi avaliado o efeito da estimulação anódica sobre o córtex somatossensorial primário na recuperação da somatossensação, função motora e atividades da

vida diária em pacientes com AVC subagudo. Embora neste estudo não tenha sido encontrado diferença significativa na avaliação pós-tratamento entre os grupos, uma maior melhora na dor, toque e sensação cortical foi observada no grupo de estimulação anódica. Além disso, ao comparar as avaliações basais e pós-tratamento, mais melhoras foram observadas no grupo de estimulação anódica, particularmente na melhora funcional.

Klomjai et al (2018) investigou se 1 sessão de tDCS duplo antes da fisioterapia convencional modificou os resultados clínicos das funções dos membros inferiores. Eles concluíram que uma única sessão de tDCS duplo antes da fisioterapia em pessoas com AVC subagudo pode melhorar imediatamente a função dos membros inferiores, mas não a força. Kim et al., (2010) e Kim et al., (2009), também avaliaram o efeito da tDCS na fase subaguda do AVC. Em ambos estudos foi possível notar uma melhora no desempenho motor da mão hemiparética. No estudo de Kim et al., (2010) durante o acompanhamento de 6 meses, a tDCS levou a uma melhora maior na avaliação de Fugl-Meyer do que o procedimento simulado. Já no estudo de Kim et al., (2009) os efeitos benéficos da tDCS duraram além da sessão de estimulação, melhorando significativamente o teste de Box e Block por pelo menos 60 minutos e a aceleração do dedo até 30 minutos após a estimulação.

Embora a tDCS produza benefício funcional em alguns sobreviventes de AVC, pode ser que alguns pacientes não experimentem nenhum benefício funcional da estimulação. Em um estudo realizado por Hesse et al (2011) foram avaliadas várias montagens da tDCS (catódica, anódica e simulada) em pacientes com AVC, tendo como objetivo avaliar a efetividade da corrente elétrica associada a exercícios para o membro superior parético. Ao final do estudo eles puderam concluir que todos os pacientes melhoraram no que diz respeito ao tônus muscular, força muscular e tiveram boa pontuação no Índice de Barthel e no score de Fugl-Meyer, porém não foram encontradas diferenças entre os três grupos. Eles ainda relatam que pacientes com lesão subcortical pura melhoraram significativamente mais do que pacientes com envolvimento cortical. Confirmando a hipótese que existem fatores que podem modificar a resposta à tDCS. Devido a escassez de estudos, pesquisas aprofundadas são necessárias para verificar e explorar as alterações nos microestados de EEG após a utilização da tDCS em pacientes pós AVC.

Na verdade, como os estudos destacaram, há uma grande variabilidade dos achados encontrados nos estudos limitando as conclusões sobre o assunto. No entanto, a tDCS pode ser uma ferramenta emergente que aprimora os resultados da reabilitação, favorecendo a

neuroplasticidade do cérebro. Na literatura, os estudos sobre o papel da tDCS na recuperação motora do AVC são heterogêneos, retratando um quadro fragmentado.

1.4 Microestados em pacientes com AVC e sua importância como biomarcador

Alguns estudos baseados em EEG demonstraram que as análises de microestados são métodos bem-sucedidos e valiosos para estudar doenças neurológicas e psiquiátricas (Zappasodi et al., 2017; Musaeus et al., 2019) porém poucos estudos avaliaram a dinâmica dos microestados no AVC (Zappasodi et al., 2017; Hao et al., 2022; Rumbega et al., 2023; Wang et al., 2022).

No estudo de Zappasodi et al., (2017), foi possível observar que a duração do microestado B explicou os 11% da recuperação efetiva do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), e houve uma diferença significativa entre pacientes com acidente vascular cerebral do lado esquerdo e direito nos parâmetros do microestado C e D. Wang et al., (2022) também relata que a duração média do microestado C foi significativamente diferente entre os grupos (AVC e saudáveis).

Corroborando com o estudo acima onde foi possível observar diferenças entre os grupos AVC e controles, Hao et al., (2017) realizou um estudo observacional comparando os microestados de pessoas com AVC e pessoas saudáveis. Ele observou que pacientes com AVC mostraram diferenças significativas na maioria dos parâmetros dos microestados A, B e C em comparação com controles saudáveis. Notavelmente, o microestado C exibiu um padrão oposto de diferenças para os microestados A e B. Por outro lado, não houve diferenças significativas em todos os parâmetros do microestado para pacientes com AVC do lado esquerdo vs. direito, bem como pacientes antes vs. após treino de membros inferiores.

Rumberga et al., (2023) comparou em seu estudo pacientes com AVC, levando em consideração o hemisfério lesionado. Foi possível observar que o microestado D, apresentou maior variância explicada global, ocorrência e porcentagem de cobertura no hemisfério esquerdo do que nos sobreviventes de AVC com o hemisfério direito lesionado. O microestado B exibiu maior variância explicada global no hemisfério direito do que em sobreviventes de AVC de hemisfério esquerdo.

Esses dados sugerem que os microestados de EEG refletem o funcionamento cortical e pode ser estudado com um biomarcador para o AVC. Nenhum estudo avaliou a associação entre mudanças no microestados e técnicas de neuroestimulação não invasiva em pessoas com AVC. Porém encontramos um estudo que avaliou os parâmetros de microestados após estimulação

com tDCS em crianças com autismo. Onde foi aplicada uma corrente de 1mA sobre o DLPFC. Os autores viram que os microestados A, B e D após tDCS tiveram mudanças significativas e se correlacionaram com questões clínicas, diferente do grupo controle que recebeu estimulação sham e não mostrou alteração significativa nos microestados e nas escalas clínicas (Kang et al., 2023).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar como os microestados de eletroencefalograma de pacientes após acidente vascular cerebral se comportam.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar os parâmetros de microestados em pessoas com AVC crônico, subagudo e controles saudáveis;
- Observar se os microestados codificam informações que refletem a capacidade motora e ou cognitiva desses pacientes.
- Avaliar como os parâmetros de microestado em pacientes com AVC se comportam após tDCS e treino de dupla tarefa em três momentos distintos (Estimulação em M1 + treino de dupla tarefa; Estimulação em M1 e DLPF + treino de dupla tarefa; Estimulação sham);
- Mensurar as correlações entre parâmetros de microestados de pessoas com AVC e testes cognitivos e funcionais;

3. JUSTIFICATIVA

O AVC é uma das principais causas de incapacidade funcional a longo prazo na população adulta, acarretando diversos prejuízos funcionais que interferem na qualidade de vida e nas atividades habituais do dia a dia, faz-se necessário que sejam feitos avanços substanciais na prática da reabilitação do AVC (Stinear et al., 2020).

A conectividade funcional dinâmica é o método mais comumente usado em estudos de ressonância magnética funcional para investigar a dinâmica da conectividade em pacientes com AVC. No entanto, a abordagem de janela deslizante, que normalmente é utilizada em conectividade funcional dinâmica, tem a limitação de exigir uma largura de janela prévia desconhecida. Janelas muito curtas ou muito longas não capturarão a verdadeira dinâmica temporal do cérebro. A análise de microestados de EEG por se tratar de uma análise em curtos períodos de tempo, pode suprir essa falta e conseguir capturar neste período de tempo a dinâmica cerebral (Hao et al., 2022). Um número resumido de estudos avaliou os microestados no AVC (Zappasodi et al., 2017; Hao et al., 2022). A grande maioria dos estudos investigam a dinâmica cerebral em indivíduos saudáveis, esquizofrenia e Alzheimer, por exemplo (ZanESCO et al., 2020; Tait et al., 2020; Cruz et al., 2020). Até onde sabemos, não há estudo investigando se alterações nos microestados do EEG podem estar associados às técnicas de neuroestimulação cerebral não invasiva.

Tendo em vista que a tDCS é uma terapia segura, fácil de utilizar, indolor e capaz de promover efeitos benéficos nas diversas funções, é importante avaliar os seus benefícios quando associada ao tratamento tradicional. Considerando que o treino de dupla tarefa ajuda na melhora do equilíbrio, controle postural, função cognitiva, além da independência e autonomia e que esses ganhos podem ser potencializados pela tDCS gerando ganhos mais duradouros por meio da plasticidade cerebral, faz-se necessário estudos que avaliam quais pacientes podem obter melhores resultados e quais são as suas particularidades. Por isso é importante que os microestados de EEG sejam estudados para ajudar a selecionar pessoas possivelmente mais respondedoras para este tratamento potencialmente benéfico.

Nesse sentido, a análise de microestados de EEG pode contribuir para construção de um protocolo terapêutico individualizado, levando em consideração as particularidades de cada pessoa na busca do tratamento que melhor beneficiará o paciente, bem como, a redução dos custos com terapias e o uso racional de recursos terapêuticos.

4 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

A presente dissertação está estruturada em dois estudos, desenvolvidos conforme normativa do Programa de Pós Graduação em Neurociência e Comportamento (PPGNeC) e da UFPB. O primeiro estudo corresponde a uma pesquisa de caráter observacional, exploratório e correlacional. Este estudo seguiu as diretrizes do STROBE (Von et al., 2008). e envolveu pacientes após AVC (estágio subagudo e crônico) e um grupo de controles saudáveis. Já o segundo trata-se de um estudo piloto, sham-controlado, duplo-cego e aleatorizado, do tipo cruzado, envolvendo pacientes com AVC em estágio crônico, obedecendo as diretrizes do CONSORT (Schulz et al., 2010).

Foram selecionados os pacientes de um hospital da cidade de João Pessoa. Após realização da triagem, seguindo os critérios de elegibilidade para inserção na pesquisa, os participantes foram encaminhados ao Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências (LABEN) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) onde foram realizadas as avaliações e intervenções.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE:40396220.6.0000.5188) e seu protocolo foi registrado no ClinicalTrials (NCT05492435) com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes. A participação foi voluntária, uma vez que os mesmos poderão se recusar e/ou se retirar da pesquisa a qualquer tempo, sem qualquer prejuízo com o pesquisador ou com a instituição que apoia a pesquisa. Foi garantido o anonimato de cada participante, assegurando-se sua privacidade e tornando os seus dados confidenciais, de acordo com a Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, bem como a Resolução CNS 580/18 para pesquisas realizadas em instituições vinculadas ao SUS.

4.1 Participantes

Os participantes foram recrutados em hospitais de referência para o tratamento de AVC, na cidade de João Pessoa - PB. Após triagem inicial, seguindo os critérios de eleição abaixo, os voluntários foram encaminhados ao Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências (LABEN) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) onde foram realizadas as avaliações e intervenções.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes após AVC há mais de 6 meses, diagnosticados por um clínico especializado no manejo desta população e com a confirmação da lesão cerebral por neuroimagem. Indivíduos com faixa etária a partir de 18 anos de ambos os sexos. Os pacientes deveriam apresentar de leve a moderado grau de severidade da lesão de acordo com a escala do National Institutes of Health Stroke (NIHSS < 17 pontos). Além disso, os pacientes não poderiam estar sendo submetido à outro tipo de terapia.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que fossem incapazes de se comunicar verbalmente, utilizassem medicamentos moduladores da atividade do Sistema Nervoso Central, portadores de dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados, uso habitual de drogas ou álcool e que tivessem histórico de epilepsia, bem como pessoas gestação, com traumatismo crânio-encefálico ou tumores.

5. DESFECHOS

5.1 Medidas clínicas

Foi aplicada uma anamnese inicial, para a coleta de dados clínicos e sócio demográficos dos participantes, que incluem: história da doença atual (HDA), idade, sexo, escolaridade, medicações em uso, tempo de diagnóstico, tipo clínico do AVC, local da lesão, lado dominante (APÊNDICE B).

Em seguida, foi aplicado o instrumento de elegibilidade (Escala NIHSS). A escala do National Institutes of Health Stroke (NIHSS), desenvolvida pelos Institutos da Saúde norte-americano, constitui-se em um dos instrumentos de avaliação mais utilizados internacionalmente, sendo um indicador do tamanho e gravidade da lesão, bem como do prognóstico de pacientes acometidos por AVC. Esta escala é composta por 11 itens, sendo cada um deles mensurável de acordo com o déficit apresentado (Brito et al., 2013).

Além disso, para rastreio da função cognitiva, uma psicóloga especializada realizou a aplicação de alguns testes: teste de trilhas (TMT) A e B, teste de desenho relógio, teste de fluência verbal (FV) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Os testes foram aplicados antes e após cada sessão. O TMT consiste em ligar letras na ordem em que aparecem no alfabeto (trilhas A); ou letras a números, seguindo também a sequência em que aparecem no alfabeto, por exemplo, 1-A-2-B e assim por diante (trilhas B), havendo possibilidade de

avaliação dos componentes cognitivos de planejamento, organização, atenção, perseveração e memória. Os testes do desenho do relógio (TDR) e de fluência verbal (FV) são de simples aplicação e amplamente utilizados em avaliações neuropsicológicas. Atualmente, o TDR é amplamente utilizado, é simples aplicação e de rápida execução, que avalia diversas dimensões cognitivas, como memória, função motora, função executiva e compreensão verbal. Em relação a sua pontuação, a escala de Shulman pontua 5 pontos no total e um ponto de corte igual a 3. Já a escala de Mendez pontua até 20 pontos para o desenho perfeito do relógio, tendo como ponto de corte igual a 18 pontos. O teste de FV avalia vários domínios, como memória operacional, linguagem, capacidade de organização e sequenciamento. Nesse teste é solicitado ao paciente que fale o maior número de palavras (dentro de cada categoria exigida). No teste de FV, pontuam-se as respostas, mas não se consideram as repetições (Mota et al., 2008; Montiel et al., 2014). O MOCA constitui um instrumento breve de rastreio cognitivo, é um protocolo de uma página, cujo tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos, e por um manual onde são explicitadas as instruções para a administração das provas e definido, de modo objectivo, o sistema de cotação do desempenho nos itens. Com uma pontuação máxima de 30 (pontos), o MoCA avalia oito domínios cognitivos contemplando diversas tarefas em cada domínio (Santana et al., 2010).

Para análise da mobilidade, foi aplicado o teste Time up and go (TUG), o mesmo também foi aplicado antes e depois de cada condição de estimulação. O TUG é uma maneira confiável, econômica, segura e eficiente em termos de tempo para avaliar a mobilidade funcional geral. Ele apresenta uma alta correlação com outros testes comprovados que medem pureza velocidade de marcha para comprimentos mais longos, como uma caminhada de 10 m (Kear et al., 2017). O TUG mede e cronometra em segundos, o tempo necessário para um indivíduo levantar-se de uma cadeira (altura de aproximadamente 46 cm) sem utilizar os braços, caminhar uma distância de 3m de forma natural, virar, caminhar de volta para a cadeira e sentar-se novamente com as costas no encosto. Pessoas com tempo entre 10 e 20 segundos são, em geral, independentes e na ausência de história de quedas ou padrão de marcha típico, não necessitam ter sua propedêutica estendida. Teste com duração igual ou superior a 20 segundos é indicativo de instabilidade postural e alto risco de quedas (Silva et al., 2019).

5.2 Eletroencefalograma

Para o registro do EEG foi utilizado o modelo EPOC FLEX 32-Channel Wireless, Emotiv. O EPOC Flex é uma interface cérebro-computador baseada em EEG de 32 canais, com sensores baseados em gel. Trata-se de um dispositivo de custo acessível e de alta disponibilidade no mercado. Além disso, a matriz do canal é configurável pelo usuário de acordo com o Sistema internacional 10-20 (Browarska et al., 2021).

Durante a coleta dos dados, os participantes foram sentados em uma cadeira confortável, onde foram instruídos a manter o olhar voltado a um ponto de fixação, evitando falar ou mover-se, essas medidas são adotadas para tentar minimizar os possíveis artefatos que possam existir no registro do EEG. Os participantes também foram instruídos a não se envolverem em qualquer atividade cognitiva ou mental durante o período da coleta. Os dados foram colhidos em um ambiente propício para a aquisição (lugar silencioso, com uma iluminação adequada) onde estavam presentes apenas o participante e o pesquisador responsável pela coleta. Antes e depois de cada sessão foram registrados 3 minutos de EEG em repouso (olhos abertos e olhos fechados), onde a impedância foi mantida abaixo de 5 k Ω . Utilizamos o software Emotiv Pro (versão 2.7.3.356) para a aquisição de dados do EEG (Williams et al., 2020).

O pré-processamento offline foi realizado com o software EEGLAB. Os dados de EEG foram filtrados com uma banda passante de 1-40 Hz e depois com um filtro notch de 60 Hz. Períodos de EEG ruins foram removidos por meio de inspeção visual e interpolação de canais ruins com artefatos graves em toda a gravação. Os dados foram então divididos em segmentos de 2s e uma análise de componentes independentes (ICA) foi realizada com a remoção de artefatos oculares e musculares residuais. Por fim, os dados foram re-referenciados à referência média comum e filtrados com um passa-banda de 2 a 20 Hz (Sun et al., 2021).

A análise de microestado foi realizada usando o plug-in de microestado do EEGLAB desenvolvido por Thomas Koenig. Primeiro, no nível individual, calculamos o poder de campo global (GFP) em todos os canais e a segmentação de microestado usando o método de algoritmo de agrupamento k-means modificado para isolar topografias de mapas. A polaridade foi ignorada durante a análise do microestado. Depois de obter a segmentação de microestado de cada participante, calculamos uma média de segmentação de microestado de cada grupo como modelos. As sucessivas séries individuais originais de EEG foram então divididas em quatro mapas clássicos de microestados (são rotulados como quatro classes A, B, C e D, que são direção esquerda-direita (tipo A), direção esquerda-direita (tipo B), direção ântero-

posterior (tipo C) e máximo frontocentral (tipo D)). Para cada microestado, os seguintes parâmetros foram extraídos para análise posterior: Variação explicada/ExpVar (uma métrica que expressa quão bem o modelo global descreve todo o conjunto de dados), a duração média (ou seja, a duração de cada status de microestado com uma unidade de milissegundos), taxa de ocorrência por segundo (ou seja, vezes que um determinado status de microestado ocorreria em um segundo e a cobertura (a proporção do tempo total gasto em microestados da classe) (Peng et al., 2021; Croce et al., 2022; Michel e Koenig 2018; Wang et al., 2022).

5.3 Planejamento estatístico

A análise estatística foi realizada utilizando o software Jamovi, os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão, salvo indicação em contrário. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade quanto à distribuição dos dados e, quando necessário, a estatística não paramétrica foi aplicada. O detalhamento sobre os testes estatísticos escolhidos, bem como a finalidade correspondente a cada procedimento, encontram-se na sessão seguinte. Nela, o planejamento estatístico de cada artigo será abordado.

5.4 Medidas de prevenção a COVID-19

A presente dissertação foi, em grande parte, desenvolvida durante a pandemia da COVID-19. Considerando os riscos inerentes a este momento pandêmico, tomamos algumas medidas de prevenção para a realização dessa pesquisa, tais como: higienização dos materiais de uso e do ambiente em que será realizada a coleta de dados e as intervenções, disponibilização de álcool em gel a 70% para higienização das mãos, uso obrigatório de máscara por parte dos pesquisadores e voluntários, distanciamento social entre os pesquisadores e voluntários, priorização de apenas duas pessoas durante a realização das avaliações e sessões de atendimento de modo a evitar qualquer tipo de aglomeração. Tanto os pesquisadores quanto os voluntários e pacientes foram orientados a informar a equipe de pesquisa em caso de qualquer sintoma gripal que leve a suspeita de infecção pelo coronavírus. Além disso, todos os pesquisadores estavam vacinados com no mínimo a primeira dose da vacina com 20 dias após a sua aplicação.

6. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação são apresentados na forma de dois artigos:

Artigo 1: CORRELATOS ENTRE MICROESTADOS DO EEG E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PESSOAS COM AVC

Artigo 2: MUDANÇAS NOS MICROESTADOS DO EEG APÓS O TRATAMENTO COMBINADO DE TDCS E TREINO DE DUPLA TAREFA EM PACIENTES COM AVC: UM ESTUDO PILOTO CRUZADO, SHAM-CONTROLADO, DUPLO-CEGO

6.1 ARTIGO 1: CORRELATOS ENTRE MICROESTADOS DO EEG E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PESSOAS COM AVC

6.1.1 Resumo

Objetivos: Comparar os microestados do eletroencefalograma em indivíduos com AVC subagudo, AVC crônico e controles saudáveis e avaliar as possíveis correlações com os aspectos clínicos. **Métodos:** Estudo transversal de caráter exploratório e correlacional composto por um grupo AVC subagudo, AVC crônico e um grupo controle selecionados por conveniência. O EEG foi avaliado utilizando 32 canais na condição de olhos abertos e olhos fechados. Os quatro microestados clássicos (A,B,C,D) foram avaliados em ambos os grupos. Os grupo AVCs foram avaliados quanto aos aspectos cognitivos (MOCA) e pela severidade da lesão (NIHSS). A ANOVA foi utilizada para comparar os grupos e o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para testar a associação entre os parâmetros dos microestados e características clínicas da doença, além disso também foi realizada uma análise de regressão. **Resultados:** O grupo AVC crônico apresentou uma menor ExpVar nas duas condições (olhos abertos e olhos fechados), enquanto o grupo controle apresentou uma maior Expvar. O grupo subagudo apresentou maiores diferenças nos parâmetros de microestados quando comparado aos demais grupos. Encontramos correlações significativas entre os microestados com aspectos cognitivos. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que em indivíduos com AVC as correlações entre parâmetros de microestados, principalmente o microestado C possivelmente está associado a um maior comprometimento cognitivo. Estudos futuros devem investigar transversal e longitudinalmente as associações dos microestados para verificar se estes podem ser utilizados como biomarcadores no AVC.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; eletroencefalografia; microestados; biomarcadores; neurofisiologia.

6.1.2 Introdução

O AVC é uma das principais causas de morte e um contribuinte para a incapacidade de pessoas em todo o mundo. É comum que exista uma enorme variabilidade entre pessoas com AVC, mesmo com sintomas e características da lesão (local/volume) semelhantes (Hordacre et al., 2018; Zeiler; Krakauer 2013). Por isso, uma identificação precisa de biomarcadores neurais do comprometimento neurológico podem fornecer informações importantes sobre a seleção de uma terapia, médica e/ou ou reabilitadora, que aumente a capacidade de recuperação individual (Zappasodi et al., 2017).

Até o momento, usando técnicas neurofisiológicas, um grande número de estudos baseados em análise espectral, conectividade funcional e análise da teoria dos grafos foram relatados no campo dos mecanismos de lesão cerebral e reabilitação do AVC (Wu et al., 2015 ; Stinear, 2017 ; Mane et al., 2019 ; Chiarelli et al., 2020 ; Ros et al., 2022). A conectividade funcional dinâmica é o método mais comumente utilizado em estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) em pacientes com AVC. No entanto, a abordagem de janela deslizante, que normalmente é utilizada, tem a limitação de exigir uma largura de janela prévia desconhecida. Janelas muito curtas ou muito longas não capturarão a verdadeira dinâmica temporal do cérebro (Hao et al., 2022).

Os microestados de eletroencefalograma (EEG) refletem períodos curtos (~100 ms) de estados cerebrais quase estáveis que evoluem no tempo, resultantes da atividade síncrona e coordenada de redes cerebrais. Cada microestado é caracterizado por um único e fixo distribuição espacial de EEG independente de polaridade. A atividade cerebral é, portanto, modelada globalmente como uma sequência de microestados (Koenig et al. 1999; Michel et al. 2001; Musso et al. 2010).

Até o momento, apenas quatro estudos (até onde sabemos) realizou a análise completa do microestado (Zappasodi et al., 2017; Hao et al., 2022; Rumbega et al., 2023; Wang et al., 2022) com foco no AVC. O estudo de Zappasodi et al., (2017) sugeriu que a duração do microestado B explicou os 11% da recuperação efetiva do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), e houve uma diferença significativa entre pacientes com acidente vascular cerebral do lado esquerdo e direito nos parâmetros do microestado C e D. O estudo de Hao et al., (2022) apontou que os pacientes com AVC mostraram diferenças significativas na maioria dos parâmetros dos microestados A, B e C em comparação com controles saudáveis, sugerindo que as mudanças na dinâmica do microestado para pacientes com AVC parecem ser seletivas

e relacionadas à disfunção cerebral após o AVC. No estudo de Rumberga et al., (2023) o microestado D, apresentou maior ExpVar, ocorrência e porcentagem de cobertura no hemisfério esquerdo do que nos sobreviventes de AVC com o hemisfério direito lesionado. O microestado B exibiu maior variância explicada global no hemisfério direito do que em sobreviventes de AVC de hemisfério esquerdo e no estudo de Wang et al., (2022) a duração média do microestado C foi significativamente diferente entre os grupos (AVC e saudáveis).

A identificação de microestados específicos da condição pode servir como um método de análise não invasivo eficaz para caracterizar um biomarcador clínico no AVC. Este estudo objetivou identificar alterações no microestado do EEG em repouso em pacientes com AVC subagudo e crônico comparados com indivíduos saudáveis.

6.1.3 Métodos

Desenho do estudo

Estudo transversal de caráter exploratório e correlacional, realizado com pacientes com AVC (subagudo e crônico) e um grupo de controles saudáveis. A investigação foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número do parecer: 40396220.6.0000.5188). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participantes

A amostra foi composta 45 pessoas, sendo 15 indivíduos com AVC subagudo, 15 indivíduos com AVC crônico e 15 controles saudáveis, selecionados por conveniência. Os critérios de inclusão foram: pessoas acima de 18 anos de idade, independente do sexo e com AVC comprovado por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética. O critério de exclusão foi: possuir outra patologia neurológica associada. Foram recrutados para o grupo controle, indivíduos pareados por sexo e idade, sem histórico de doenças neurológicas ou psiquiátricas.

Procedimentos de avaliação

Para os participantes com AVC foi aplicada a escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) para quantificar a severidade e magnitude do déficit neurológico após o AVC e também o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para avaliar a função cognitiva. Após

as avaliações os pacientes foram submetidos ao exame de EEG. Os indivíduos do grupo controle realizaram apenas a avaliação do EEG.

Aquisição do EEG

Para o registro do EEG foi utilizado o modelo EPOC FLEX 32-Channel Wireless, Emotiv. O EPOC Flex é uma interface cérebro-computador baseada em EEG de 32 canais, com sensores baseados em gel (Browarska et al., 2021) associado ao software Emotiv Pro (versão 2.7.3.356) (Williams et al., 2020).

Durante a coleta dos dados, os participantes estavam sentados, onde foram instruídos a manter o olhar voltado a um ponto de fixação. A coleta foi realizada no estado de repouso, na condição de olhos abertos e olhos fechados, durante três minutos cada.

Pré processamento e análise de microestados

O pré-processamento offline foi realizado com o software EEGLAB. Os dados de EEG foram filtrados com uma banda passante de 1-40 Hz e depois com um filtro notch de 60 Hz. Períodos de EEG ruins foram removidos por meio de inspeção visual e interpolação de canais ruins com artefatos graves em toda a gravação. Os dados foram então divididos em segmentos de 2s e uma análise de componentes independentes (ICA) foi realizada com a remoção de artefatos oculares e musculares residuais. Por fim, os dados foram re-referenciados à referência média comum e filtrados com um passa-banda de 2 a 20 Hz (Sun et al., 2021).

A análise de microestado foi realizada usando o plug-in de microestado do EEGLAB desenvolvido por Thomas Koenig. Primeiro, no nível individual, calculamos o poder de campo global (GFP) em todos os canais e a segmentação de microestado usando o método de algoritmo de agrupamento k-means modificado para isolar topografias de mapas. A polaridade foi ignorada durante a análise do microestado. Depois de obter a segmentação de microestado de cada participante, calculamos uma média de segmentação de microestado de cada grupo como modelos. As sucessivas séries individuais originais de EEG foram então divididas em quatro mapas clássicos de microestados (são rotulados como quatro classes A, B, C e D, que são direção esquerda-direita (tipo A), direção esquerda-direita (tipo B), direção ântero-posterior (tipo C) e máximo frontocentral (tipo D)). Para cada microestado, os seguintes parâmetros foram extraídos para análise posterior: Variação explicada/ExpVar (uma métrica que expressa quão bem o modelo global descreve todo o conjunto de dados), a duração média

(ou seja, a duração de cada status de microestado com uma unidade de milissegundos), taxa de ocorrência por segundo (ou seja, vezes que um determinado status de microestado ocorreria em um segundo e a cobertura (a proporção do tempo total gasto em microestados da classe) (Peng et al., 2021; Croce et al., 2022; Michel e Koenig 2018; Wang et al., 2022).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software Jamovi, os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão, salvo indicação em contrário. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade quanto à distribuição dos dados e, quando necessário, a estatística não paramétrica foi aplicada. A comparação do sexo, tipo clínico de AVC e hemisfério lesionado foi realizada usando o teste Qui-quadrado de Pearson. O teste T para amostras independentes foi utilizado para avaliar a pontuação do NIHSS, MOCA e número de AVCs entre os grupos crônico e subagudo. A ANOVA de amostras independentes foi utilizada para comparar a idade entre os grupos e os parâmetros dos microestados na condição de olhos abertos e olhos fechados.

Para as correlações entre os microestados e dados clínicos (Idade, N de AVCs, MOCA e NIHSS) foi utilizada a correlação de Spearman e a significância estatística definida com $p < 0,05$. Essa análise de correlações foi realizada na condição de olhos abertos e olhos fechados em cada grupo (AVC crônico e subagudo) (Sebastian et al., 2020).

Além disso, foi realizada uma análise de regressão simples entre métricas de microestados e dados clínicos dos participantes que tiveram alguma correlação estatisticamente significativa. As variáveis independentes (X) do modelo de regressão foram os dados clínicos e as variáveis dependentes (Y) foram os parâmetros de microestados.

6.1.4 Resultados

O grupo AVC crônico foi composto por 15 participantes, sendo 8 homens e 7 mulheres, idade média de $55,07 \pm 18,73$ anos, números de AVCs de $1,2 \pm 0,41$, NIHSS de $4,20 \pm 2,513$ pontuação e MOCA de $19,60 \pm 4,748$ pontos. O grupo AVC subagudo foi composto por 15 participantes, sendo 7 homens e 8 mulheres, idade média de $60,6 \pm 14,50$ anos, números de AVCs de $1,33 \pm 0,488$, NIHSS de $5,07 \pm 2,549$ pontuação e MOCA de $21,13 \pm 4,809$ pontos. O grupo controle foi composto por 15 indivíduos saudáveis, com idade média de $66,40 \pm 8,576$ anos. A descrição detalhada dos grupos é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos grupos.

Características clínicas e sociodemográficas	AVC subagudo (n=15)	AVC crônico (n=15)	Controles saudáveis (n=15)	Valor de p
Idade [∞]	60.60 ± 14.505	55.07 ± 18.737	66.40 ± 8.576	0.093
Sexo (M/F) [#]	7/8	8/7	7/8	0.915
N de AVCs ^Ω	1.33 ± 0.488	1.20 ± 0.414	-	0.426
Hemorragico/Isquêmico [#]	4/11	5/10	-	0.690
Esquerdo/Direito [#]	9/6	8/7	-	0.713
NIHSS ^Ω	5.07 ± 2.549	4.20 ± 2.513	-	0.356
MOCA ^Ω	21.13 ± 4.809	19.60 ± 4.748	-	0.387

Nota. Os valores são expressos como Média ± DP. [∞]Análise de Variância (ANOVA); [#]Teste de Qui-quadrado de Pearson; ^ΩTeste T para amostras independentes. NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale. MOCA = Montreal Cognitive Assessment.

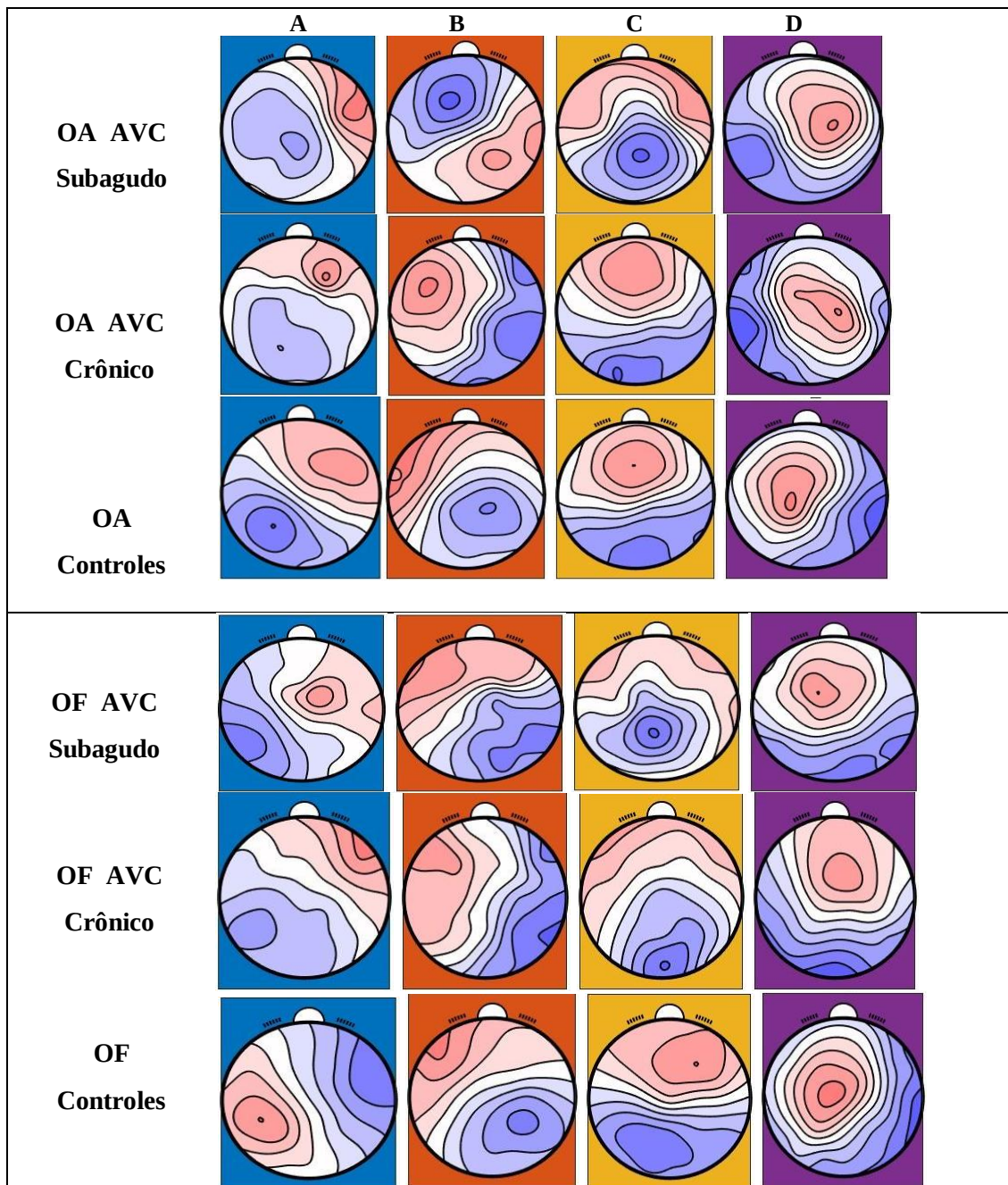
Análise de microestados

As topografias dos microestados dos grupos AVC subagudo, AVC crônico e controles na condição de olhos abertos e olhos fechados estão representadas na Figura 1. Houve diferença para a ExpVar na condição de olhos fechados (p=0.044), a diferença entre grupo crônico/controle foi de p=0.042. Também foi possível observar diferença na ExpVar na condição de olhos abertos (<.001), a diferença entre o grupo crônico/controle foi p= < .001 e para o grupo crônico/subagudo foi de p= 0.015. Não foi possível observar diferença na ExpVar entre os grupos subagudo/controles nas condições de olhos abertos e olhos fechados, respectivamente p= 0.071 e p= 0.122.

Com relação aos parâmetros de microestados, a Tabela 2 apresenta os valores da comparação entre grupos para cada parâmetro de microestados. Nos parâmetros de microestados na condição de olhos fechados, houve diferença significativa na ExpVar (0.044). O grupo subagudo apresentou uma maior duração dos microestados A, B e D com valor de p significativo quando comparado aos outros grupos, respectivamente (<.001, <.001 e 0.004). O grupo crônico e controle apresentaram uma maior ocorrência dos microestados C e D quando comparados ao grupo subagudo (p<.001 e p= 0.027). O grupo subagudo apresentou uma maior cobertura do microestado B e o grupo e AVC crônico uma maior cobertura do microestado C, respectivamente (p<.001 e p= 0.004).

Na condição de olhos abertos, houve diferença significativa na ExpVar ($p < .001$). O grupo subagudo apresentou uma maior duração do microestado B quando comparado aos outros grupos ($< .001$), maior ocorrência do microestado C (0.005) e maior cobertura do microestado A (0.034), porém apresentou uma menor ocorrência do microestado C e menor cobertura do microestado C quando comparado ao grupo crônico e controles (0.005 e $< .001$). O grupo crônico apresentou uma maior duração do microestado C ($p = 0.005$).

Figura 1. Mapas clássicos de microestados.



Nota. Ms: Microestados; OA: olhos abertos; OF: olhos fechados.

Tabela 2. Valores dos parâmetros de microestados e comparação entre grupos.

	OA AVC subagudo		OA AVC crônico		OA controles		ANOVA		OF AVC subagudo		OF AVC crônico		OF controles		ANOVA	
	Média	SD	Média	SD	Média	SD	F	p valor	Média	SD	Média	SD	Média	SD	F	p valor
ExpVar (%)	70.98	3.20	64.83	6.56	75.63	6.75	9.924	<.001*	68.77	5.67	67.52	8.16	73.80	6.49	3.508	0.044*
Duração (ms)																
A	58.15	5.39	58.73	5.56	54.61	9.12	1.127	0.339	64.85	1.76	57.66	5.48	57.29	7.95	16.569	<.001*
B	60.00	3.62	53.35	4.30	54.08	8.50	11.129	<.001*	66.30	2.93	56.46	7.78	55.29	6.44	24.454	<.001*
C	47.40	3.55	54.64	8.97	52.47	6.11	6.637	0.005*	55.17	4.70	54.20	6.02	55.29	8.95	0.610	0.551
D	49.72	4.72	49.72	5.97	48.64	9.40	2.546	0.097	58.23	5.02	55.25	9.01	51.04	6.74	6.802	0.004*
Ocorrência (s)																
A	4.97	0.22	4.58	0.75	4.52	0.73	3.971	0.034*	4.32	0.18	4.35	0.69	4.57	0.91	0.530	0.596
B	4.79	0.17	4.73	0.79	4.93	0.61	0.383	0.686	4.55	0.20	4.43	0.86	4.54	0.89	0.136	0.874
C	3.88	0.66	4.59	0.90	4.91	0.99	6.492	0.005*	3.14	0.46	4.69	0.44	4.79	0.62	52.538	<.001*
D	4.79	0.44	4.71	0.81	5.00	0.77	0.566	0.575	4.28	0.08	4.64	0.69	4.72	0.74	4.411	0.027*
Cobertura (%)																
A	28.77	1.70	26.93	4.41	24.69	5.94	3.943	0.034*	27.48	1.84	25.51	5.38	26.20	7.22	1.029	0.374
B	28.03	1.36	25.20	5.06	26.29	4.30	2.981	0.072	29.59	1.29	25.33	6.38	25.07	5.63	7.244	0.004*
C	18.02	3.72	24.51	5.68	24.99	5.29	11.540	<.001*	18.16	4.58	25.39	4.24	24.88	5.78	11.183	<.001*
D	25.16	2.14	23.34	3.35	24.02	5.82	1.605	0.221	24.75	1.68	23.76	5.92	23.83	4.76	0.391	0.681

Nota. OA: olhos abertos; OF: olhos fechados. *p < 0,05

Correlações clínicas

No grupo AVC crônico (olhos abertos) a ExpVar correlacionou-se negativamente com a idade, negativamente com N de AVCs e positivamente com a pontuação do MOCA. A duração A correlacionou-se negativamente com o NIHSS e a ocorrência B e Cobertura B correlacionaram-se negativamente com o MOCA. No grupo AVC subagudo (olhos abertos) a ocorrência B e a Cobertura D correlacionaram-se com o MOCA.

No grupo AVC crônico (olhos fechados) a ocorrência D e a cobertura C correlacionaram-se positivamente com o MOCA. No grupo AVC subagudo (olhos fechados) observamos apenas uma correlação entre ocorrência B e a pontuação do MOCA (Tabela 3).

Tabela 3. Correlações dos microestados dos grupos AVCs com dados/desfechos clínicos.

Condição	Parâmetros	Idade	N de AVCs	MOCA	NIHSS
	MS	R (valor p)	R (valor p)	R (valor p)	R (valor p)
OA crônico	ExpVar	-0.651 (0.009)*	-0.540 (0.038)*	0.527 (0.024)*	0.156 (0.578)
	Duração A	0.005 (0.985)	-0.039 (0.891)	0.288 (0.298)	-0.658 (0.008)*
	Ocorrência B	0.181 (0.520)	0.347 (0.205)	-0.651 (0.009)*	-0.414 (0.125)
	Cobertura B	0.080 (0.776)	0.386 (0.156)	-0.695 (0.004)*	-0.140 (0.619)
OA subagudo	Ocorrência B	0.019 (0.947)	0.000 (1.000)	-0.628 (0.012)	0.227 (0.417)
	Cobertura D	0.019 (0.947)	0.000 (1.000)	0.628 (0.012)	0.227 (0.417)
OF crônico	Ocorrência D	0.411 (0.121)	0.101 (0.719)	0.745 (0.001)*	0.004 (0.997)
	Cobertura C	-0.277 (0.318)	0.166 (0.554)	0.523 (0.046)*	0.364 (0.183)
OF subagudo	Ocorrência B	-0.253 (0.364)	-0.122 (0.665)	0.516 (0.049)*	0.110 (0.696)

Nota. OA: olhos abertos; OF: olhos fechados; MS: microestados; R: correlação de Spearman; NIHSS = National Institute Health of Stroke Scale. MOCA = Montreal Cognitive Assessment. * p < .05.

Regressão entre métricas de microestado e dados clínicos

Para análise de regressão foram considerados os parâmetros de microestados que tiveram correlação estatisticamente significativa com pelo menos um dos dados clínicos avaliados. No grupo AVC crônico (olhos fechados), os dados clínicos significativos no teste de correlação, não foram um bom modelo para explicar a ocorrência D com um R² de 0.262. Para cobertura C o modelo conseguiu explicar 26.9% com valor de p= 0.035. No grupo de AVC subagudo (olhos fechados), o modelo proposto explicou 21.9% da variação da ocorrência B com valor de p não significativo (0.078).

No grupo AVC crônico (olhos abertos), o modelo para ExpVar explicou 62.4%, para a duração A explicou 56.7%, para ocorrência B explicou 29.5% e para cobertura B explicou 30.6%. No grupo AVC subagudo (olhos abertos), para ocorrência B o modelo proposto explicou 26.6% e para cobertura D explicou 28.7% (Tabela 5).

Tabela 4. Regressão entre metrcas de microestados e dados clínicos.

Condição	Parâmetros MS	R ²	p valor	Preditor	Preditor (p valor)
OA crônico	ExpVar	0.624	0.011*	Idade/N de AVC/MOCA	0.008/0.187/0.192
	Duração A	0.567	0.001*	NIHSS	0.001
	Ocorrência B	0.295	0.036*	MOCA	0.036
	Cobertura B	0.306	0.033*	MOCA	0.033
OAsubagudo	Ocorrência B	0.266	0.049*	MOCA	0.097
	Cobertura D	0.287	0.040*	MOCA	0.109
OF crônico	Ocorrência D	0.262	0.051	MOCA	0.051
	Cobertura C	0.299	0.035*	MOCA	0.035
OF subagudo	Ocorrência B	0.219	0.078	MOCA	0.078

Nota. OA: olhos abertos; OF: olhos fechados; MS: microestados; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale. MOCA = Montreal Cognitive Assessment. * p < .05

6.1.5 Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar as diferenças de EEG entre pacientes e indivíduos saudáveis. Adicionalmente, analisamos as possíveis correlações entre os parâmetros dos microestados e os aspectos clínicos da doença. Os pacientes com AVC apresentaram mudanças em quase todos os tipos de parâmetros de microestado em comparação com a população saudável. Além disso, algumas características relacionadas ao microestado foram significativamente associadas à função cognitiva dos participantes.

As quatro classes de microestado explicaram 70.98%, 64.83% e 75.63% da variância global para o grupo subagudo, crônico e controle na condição de olhos abertos, respectivamente. Para condição de olhos fechados, as quatro classes de microestado explicaram 68.77% da variância global no grupo subagudo, 67.52% no grupo crônico e 73.80% no grupo controle. Curiosamente foi possível observar que o grupo AVC crônico apresentou uma menor ExpVar nas duas condições (olhos abertos e olhos fechados). Uma variância explicada baixa sugere que o modelo não está conseguindo explicar adequadamente as variações nos dados e pode haver fatores não considerados pelo modelo que influenciam a atividade cerebral. Esse

achado sugere que pessoas com AVC crônico apresentam outros fatores que interferem na captação dos padrões subjacentes da atividade cerebral. Um elemento a se levar em consideração é o período desde a ocorrência da lesão cerebral. Observa-se que a maior parte da recuperação comportamental e das mudanças substanciais acontecem predominantemente durante as semanas iniciais a meses após o AVC, na maioria dos casos (Bernhardt et al., 2017). Em contrapartida, o grupo de controles saudáveis apresentou uma maior ExpVar quando comparado aos grupos com AVC (olhos abertos e olhos fechados) o que pode ser levado em consideração que pessoas sem danos neurológicos apresentam uma maior facilidade na captação dos padrões subjacentes da atividade cerebral, pois possuem menos fatores que possam interferir, diferente das pessoas com AVC onde o dano cerebral pode ter prejudicado a cognição e o comportamento (Hao et al., 2022).

Além disso, correlações significativas foram encontradas para a ExpVar na condição de olhos abertos no grupo de AVC crônico. Correlações negativas foram encontradas para idade e N de AVCs, os quais podem ser considerados fatores que influenciam na dinâmica cerebral por ocasionarem outras complicações (Navis et al., 2019). Foi encontrada correlação positiva entre ExpVar e pontuação do MOCA; quanto maior a pontuação do MOCA, maior a ExpVar, ou seja, quanto menos deficits cognitivos o paciente apresentar, mais os dados de microestados conseguirão explicar os achados. Na análise de regressão, o modelo proposto para ExpVar conseguiu explicar 62.40% dos dados.

Observamos que para duração dos microestados, o grupo subagudo foi o que mais apresentou diferenças. Na condição de olhos fechados apresentou uma maior duração nos microestados A, B e D e na condição de olhos abertos uma maior duração do microestado B e menor do C. Esses achados são semelhantes aos dados relatados por Hao et al., onde ele também observou uma maior duração do microestado A e uma menor duração do microestado C em pacientes com AVC subagudo quando comparados aos controles saudáveis. No estudo de Wang et al., a duração média do microestado A foi significativamente correlacionada com a pontuação motora do membro inferior. Em nosso estudo, não avaliamos especificamente a função motora dos membros, porém na escala NIHSS um dos pontos avaliados é a força muscular. Na análise de correlação deste estudo a duração A correlacionou-se com a pontuação do NIHSS, suponhamos que essa interação seja explicada pelo fato de haver componentes motores presentes na escala, além disso a análise de regressão para a duração A pode explicar 56.7% dos dados para esse parâmetro. Wang et al., também encontrou diferenças na duração do

microestado C entre pacientes e controles saudáveis. Essa menor duração do microestado C pode ser em parte elucidado pela relação positiva entre a extensão do microestado C e a intensidade da frequência alfa (8–12 Hz) e beta (13–25 Hz), conforme citado por Croce et al., após uma lesão cerebral, é comum observar uma notável redução na intensidade da atividade alfa. Ele observou que quando o nível alfa aumentou, a duração do microestado B e C aumentou cerca de 14% e 26% respectivamente, além disso também observou que para o microestado C foi encontrado um aumento do nível de potência associado ao aumento da duração para todas as bandas.

Em relação aos demais parâmetros de microestados, a ocorrência do grupo subagudo também apresentou uma menor ocorrência do microestado C nas duas condições (olhos abertos e olhos fechados) e menor ocorrência do D em olhos fechados. Hao et al., também relata em seu estudo que o padrão C era predominante em controles saudáveis, já nos pacientes esse ocorrência era mínima. Curiosamente, a cobertura C também apresentou-se baixa para o grupo AVC subagudo nas duas condições (olhos abertos e olhos fechados), em contrapartida a cobertura do microestado A foi maior no grupo subagudo. Esses achados enfatizam os dados relatados por Croce et al., que a duração e a ocorrência do microestado C se mostra baixa em períodos com baixo nível de alfa e que, à medida que o nível alfa aumentava, o microestados C era mais representado e, ao contrário, os microestados A e D eram menos representados. Uma coorte mostrou que uma menor cobertura e ocorrência do microestado C pode sinalizar declínio cognitivo, pois esses achados foram observados em estágio mais grave do comprometimento cognitivo (Smailovic et al., 2019).

Quanto às demais correlações, os parâmetros de microestados correlacionaram-se com a pontuação do MOCA. A ocorrência B correlacionou-se negativamente com a pontuação do MOCA nos grupos AVC crônico e subagudo na condição de olhos abertos, porém correlacionou-se positivamente com o MOCA no grupo subagudo na condição de olhos fechados, além disso a cobertura B também correlacionou-se negativamente com o MOCA, ou seja, na condição de olhos abertos uma menor pontuação do MOCA significa um aumento da ocorrência B e na condição de olhos fechados uma maior pontuação no MOCA significa uma maior ocorrência B, o que está de acordo com a literatura que mostra que o microestado B sofre alterações quando há entrada visual (Michel; Koenig., 2018). Outro fator importante seria a presença da banda Alpha que está relacionada com a cognição e abertura ocular, onde com os olhos abertos acontece uma atenuação dessa banda e aumento da ocorrência B conforme

também conseguimos encontrar neste estudo (Croce et al., 2020). As análises de regressão realizadas para esses parâmetros conseguiram prever boa parte desses dados, porém para a ocorrência B no grupo subagudo de olhos fechados o valor de p não foi significativo.

Além disso, o MOCA também se correlacionou positivamente com a cobertura D na condição de olhos abertos para subagudo, negativamente com a cobertura C e positivamente com a ocorrência D na condição de olhos fechados para AVC crônico. Essa correlação positiva entre parâmetros do microestados D e pontuação entre testes cognitivos também foi observado no estudo de Seitzman et al., eles observaram que durante uma tarefa de subtração em série os parâmetros do microestados D foram maiores. Isso pode ser explicado devido ao microestado D está relacionado com a rede de atenção dorsal que está ativa em tarefas direcionadas a um objetivo. Como na escala MOCA os participantes precisam de uma maior atenção em alguns pontos, suponhamos que essa maior atenção aumente os parâmetros do microestado D conforme observado neste estudo. A correlação positiva com a cobertura do microestado C, pode ser explicada da mesma forma que os demais parâmetros decorrentes do microestados C foram, ou seja devido à sua associação com funções cognitivas e presença ou ausência da banda alfa e beta.

O presente estudo apresenta importantes contribuições ao conhecimento por ser o primeiro a avaliar os microestados em indivíduos com AVC subagudo e crônico na condição de olhos abertos e olhos fechados comparando-os também com controles saudáveis, o que possibilitou diferenciar a influência dessas condições nas diferenças e relações verificadas, o que não foi realizado em estudos anteriores. Portanto, acreditamos que o presente estudo, embora de natureza preliminar, pode servir como base para explorações futuras para quem busque investigar a relação entre os parâmetros dos microestados com o comprometimento cognitivo de pessoas pós AVC. Estudos futuros devem investigar a consistência dessas associações de forma experimental e longitudinal bem como testar as relações de causalidades.

6.1.6 Conclusão

Em resumo, encontramos algumas diferenças entre os grupos AVCs e os indivíduos saudáveis nas características do microestado do EEG em estado de repouso. Vimos que em pessoas com AVC crônico a variância dos dados explicada pelos modelos de microestados é diminuída, porém em pessoas com AVC subagudo e saudáveis é aumentada, e que fatores como idade, por exemplo podem interferir nesses achados. Os parâmetros de microestados de pessoas

com AVC se correlacionaram com desfecho cognitivos. Esses resultados podem fornecer evidência neurológica da análise de microestado de EEG para reabilitação do AVC.

Declaração de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

6.1.7 Referências

- Bernhardt, J., Hayward, K. S., Kwakkel, G., Ward, N. S., Wolf, S. L., Borschmann, K., Krakauer, J. W., Boyd, L. A., Carmichael, S. T., Corbett, D., & Cramer, S. C. (2017). Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *International journal of stroke : of official journal of the International Stroke Society*, 12(5), 444–450
- Browarska, N., Kawala-Sterniuk, A., Zygarlicki, J., Podpora, M., Pelc, M., Martinek, R., & Gorzelańczyk, E. (2021). Comparison of Smoothing Filters' Influence on Quality of Data Recorded with the Emotiv EPOC Flex Brain–Computer Interface Headset during Audio Stimulation. *Brain Sciences*, 11(1), 98.
- Croce, P., Quercia, A., Costa, S., & Zappasodi, F. (2020). EEG microstates associated with intra- and inter-subject alpha variability. *Scientific reports*, 10(1), 2469. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58787-w>
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.
- Chiarelli, A. M., Croce, P., Assenza, G., Merla, A., Granata, G., Giannantoni, N. M., ... & Zappasodi, F. (2020). Electroencephalography-derived prognosis of functional recovery in acute stroke through machine learning aprofches. *International journal of neural systems*, 30(12), 2050067.
- Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141:2–18.
- Hao, Z., Zhai, X., Cheng, D., Pan, Y., & Dou, W. (2022). EEG Microstate-Specific Functional Connectivity and Stroke-Related Alterations in Brain Dynamics. *Frontiers in neuroscience*, 16, 848737.

- Hordacre, B., Moezzi, B., & Ridding, M. C. (2018). Neuroplasticity and network connectivity of the motor cortex following stroke: a transcranial direct current stimulation study. *Human brain mapping*, 39(8), 3326-3339.
- Ivarsson A, Andersen MB, Johnson U, Lindwall M. To adjust or not adjust: Nonparametric effect sizes, confidence intervals, and real-world meaning. *Psychol Sport Exerc* 2013;14:97–102.
- Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, Kochi K, Hell D, Koukkou M (1999) A deviant EEG brain microstate in acute, neurolepticnaive schizophrenics at rest. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:205–211
- Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 15;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609. PMID: 33076218; PMCID: PMC7589849.
- Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. Microstates in Resting-State EEG: Current Status and Future Directions. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;0:105–13.
- Mane, R., Chew, E., Phua, K. S., Ang, K. K., Robinson, N., Vinod, A. P., & Guan, C. (2019). Prognostic and monitory EEG-biomarkers for BCI upper-limb stroke rehabilitation. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, 27(8), 1654-1664.
- Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage* 2018;180:577–93.
- Michel CM, Thut G, Morand S, Khateb A, Pegna AJ, Peralta RG, Gonzales S, Seeck M, Landis T (2001) Electric source imaging of human brain functions. *Brain Res Rev* 36:108–118
- Musso F, Brinkmeyer J, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G (2010) Spontaneous brain activity and EEG microstates. A novel EEG/ fMRI analysis approach to explore resting-state networks. *Neuroimage* 52:1149–1161.

- Navis, A., Garcia-Santibanez, R., & Skliut, M. (2019). Epidemiology and Outcomes of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in the Adult and Geriatric Population. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 28(1), 84–89.
- PIERPAOLO, Croce et al. Brain electrical microstate features as biomarkers of a stable motor output. *Journal of Neural Engineering*, v. 19, n. 5, p. 056042, 2022.
- Poulsen, AT, Pedroni, A., Langer, N., & Hansen, LK (2018). Caixa de ferramentas Microstate EEGlab: um guia introdutório. *BioRxiv* , 289850.
- Qiu, S., Wang, S., Peng, W., Yi, W., Zhang, C., Zhang, J., & He, H. (2022). Continuous theta-burst stimulation modulates resting-state EEG microstates in healthy subjects. *Cognitive Neurodynamics*, 1-11.
- Ros, T., Michela, A., Mayer, A., Bellmann, A., Vuadens, P., Zermatten, V., ... & Vuilleumier, P. (2022). Disruption of large-scale electrophysiological networks in stroke patients with visuospatial neglect. *Network Neuroscience*, 6(1), 69-89.
- Sebastián-Romagosa, M., Udina, E., Ortner, R., Dinarès-Ferran, J., Cho, W., Murovec, N., ... & Guger, C. (2020). EEG biomarkers related with the functional state of stroke patients. *Frontiers in neuroscience*, 14, 582.
- Smailovic, U., Koenig, T., Laukka, E. J., Kalpouzos, G., Andersson, T., Winblad, B., & Jelic, V. (2019). EEG time signature in Alzheimer s disease: functional brain networks falling apart. *NeuroImage: Clinical*, 24, 102046.
- Stinear, C. M. (2017). Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *The Lancet Neurology*, 16(10), 826-836.
- Sun Q, Zhou J, Guo H, Gou N, Lin R, Huang Y, Guo W, Wang X. EEG Microstates and Its Relationship With Clinical Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 28;12:761203. doi: 10.3389/fpsy.2021.761203. PMID: 34777062; PMCID: PMC8581189.

- Wang, Z., Liu, Z., Chen, L., Liu, S., Xu, M., He, F., & Ming, D. (2022). Resting-state electroencephalogram microstate to evaluate post-stroke rehabilitation and associate with clinical scales. *Frontiers in neuroscience*, 16, 1032696.
- Wang, C., Chen, Y., Song, P., Yu, H., Du, J., Zhang, Y., & Sun, C. (2022). Varied response of EEG rhythm to different tDCS protocols and lesion hemispheres in stroke subjects with upper limb dysfunction. *Neural Plasticity*, 2022.
- Williams, N. S., McArthur, G. M., de Wit, B., Ibrahim, G., & Badcock, N. A. (2020). A validation of Emotiv EPOC Flex saline for EEG and ERP research. *PeerJ*, 8, e9713.
- Wu, J., Quinlan, E. B., Dodakian, L., McKenzie, A., Kathuria, N., Zhou, R. J., ... & Cramer, S. C. (2015). Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke. *Brain*, 138(8), 2359-2369.
- Zappasodi F., Croce P., Giordani A., Assenza G., Giannantoni N. M., Profice P., et al. (2017). Prognostic value of EEG microstates in acute stroke. *Brain Topogr.* 30 698–710. 10.1007/s10548-017-0572-0
- Zeiler SR, Krakauer JW (2013) The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol* 26:609–616
- Zoubi, O. A., Misaki, M., Tsuchiyagaito, A., Mayeli, A., Zotev, V., Tulsa 1000 Investigators, ... & Bodurka, J. (2020). Canonical EEG microstate dynamic properties and their associations with fMRI signals at resting brain. *bioRxiv*, 2020-08.

6.2 ARTIGO 2: MUDANÇAS NOS MICROESTADOS DO EEG APÓS O TRATAMENTO COMBINADO DE tDCS E TREINO DE DUPLA TAREFA EM PACIENTES COM AVC: UM ESTUDO PILOTO CRUZADO, SHAM-CONTROLADO, DUPLO-CEGO

6.2.1 Resumo

Objetivos: Comparar os microestados do eletroencefalograma em diferentes montagens de tDCS e treino de dupla tarefa em pessoas pós AVC, bem como avaliar as possíveis correlações com os aspectos clínicos. **Métodos:** Estudo piloto cruzado, sham controlado, duplo-cego composto por pessoas com AVC crônico onde receberam diferentes montagens de tDCS + treino de dupla tarefa. O EEG foi avaliado utilizando 32 canais na condição de olhos abertos. Os quatro microestados clássicos (A,B,C,D) foram avaliados em ambos os grupos. Os participantes foram avaliados por meio do teste de trilhas (TMT) A e B, teste de desenho relógio (TDR), teste de fluência verbal (FV) e o teste Time up and go (TUG). Os parâmetros de microestados foram comparados após cada condição de estimulação utilizando o teste de Wilcoxon. Além disso, foi utilizada a correlação de Spearman para determinar a associação entre parâmetros de microestados pós tDCS e dupla tarefa com o TMT A e B, TDR, FV e TUG. **Resultados:** A tDCS dualsite apresentou mudança pós tDCS para a duração C e D, esse achado não foi possível ser observado nos outros tipos de estimulação, além disso encontramos correlações significativas entre os parâmetros de microestados e aspectos cognitivos dos participantes. **Conclusão:** Vimos que após tDCS dualsite + treino de dupla tarefa os parâmetros de microestados D e C foram mais significativos e além disso, esses parâmetros se correlacionaram com teste cognitivo, onde podemos levantar a hipótese esse tipo de montagem de estimulação por meio da tDCS pode contribuir com o desempenho cognitivo de pessoas pós AVC. Estudos futuros devem investigar a associação dos microestados com questões motoras, bem como com um maior número de sessões para cada montagem de estimulação.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; eletroencefalografia; microestados; estimulação transcraniana por corrente contínua.

6.2.2 Introdução

Em escala mundial, o acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte. É uma doença que ocorre predominantemente em adultos de meia idade e idosos. Entre as mais importantes doenças crônicas, o AVC é uma das principais causas de internações e mortalidade, causando na grande maioria dos pacientes, algum tipo de deficiência, seja parcial ou completa. Embora após um AVC, normalmente, ocorra certo grau de retorno motor e funcional, muitos sobreviventes apresentam consequências crônicas podendo resultar problemas em vários domínios da sua funcionalidade (Almeida., 2012; Scheper et al, 2007).

Estratégias não-farmacológicas têm sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais nestes pacientes. Dentre elas, destaca-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), ferramenta de baixo custo, portátil e segura, capaz de modular a atividade cortical e induzir mecanismos de neuroplasticidade, porém uma revisão sistemática envolvendo pacientes com AVC relatou uma alta variabilidade nos resultados encontrados, sugerindo que as respostas à essa terapia seja diferente entre os participantes fazendo-se necessário biomarcadores que verifiquem quem se beneficiará melhor com a corrente (Andrade., 2015; Elsner et al., 2016).

Um dos métodos não invasivos mais utilizados para identificação de padrões provenientes do córtex cerebral é a eletroencefalografia (EEG), por ser levado em consideração a facilidade do seu uso e seu custo mais baixo em relação a outras tecnologias. O EEG tem demonstrado ser uma ferramenta bastante útil no estudo do estado funcional e para o diagnóstico de danos e distúrbios do cérebro (Saito., 2019; Dopplemayr et al., 2002).

Uma ferramenta de análise promissora são os microestados de eletroencefalograma (EEG). A análise de microestado é método de análise do EEG definidos por "estados" do sinal em múltiplos canais que evolui ao longo do tempo por topografias espaciais de potenciais elétricos que permanecem estáveis por um período de tempo até mudarem rapidamente para outra topografia diferente. Os microestados têm sido estudados em diversas populações, incluindo pessoas saudáveis e pessoas com prejuízos neurológicos (Michel et al., 2018; Tait et al., 2020; Smailovic et al., 2019). Queremos observar como os microestados de EEG se comportam após estimulação com tDCS e treino de dupla tarefa.

6.2.3 Métodos

Visão geral

Este estudo foi um estudo piloto cruzado, sham controlado, duplo-cego. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número do parecer: 40396220.6.0000.5188) e conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki. Está registrado em Clinicaltrials.gov (NCT05492435). Todos os pacientes ou representantes legalmente autorizados forneceram consentimento informado por escrito.

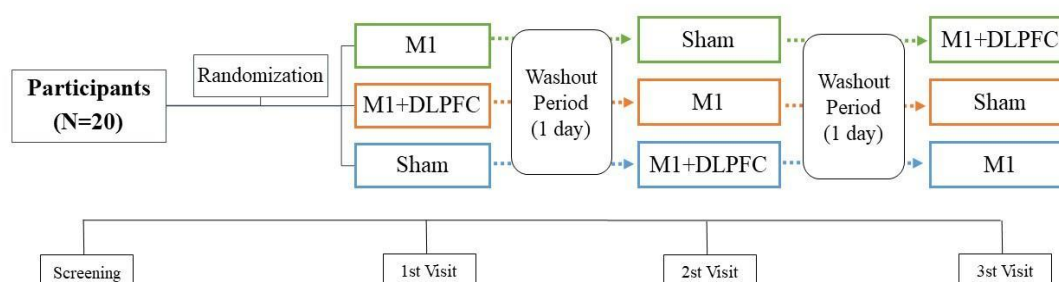
Participantes

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de AVC comprovado por meio de exame de ressonância magnética ou tomografia computadorizada, com faixa etária a partir de 18 anos, ambos os sexos e com leve a moderado grau de severidade da lesão observado pelo National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), além disso, os pacientes não estavam sendo submetidos à outro tipo de terapia. Os participantes foram excluídos se tivessem relato de história de epilepsia, gestação, pessoas com traumatismo crânio-encefálico ou tumores, que fossem incapazes de se comunicar verbalmente, utilizassem medicamentos moduladores da atividade do sistema nervoso central, portadores de dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados, marcapasso cardíaco e realizassem uso habitual de drogas ou álcool.

Randomização

A randomização foi realizada por meio de um sistema on-line baseado na web usando números aleatórios gerados por computador. Os participantes admitidos consecutivamente foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber tDCS anódica + treino de dupla tarefa, tDCS dualsite + treino de dupla tarefa e tDCS sham + treino de dupla tarefa. Os participantes participam de todas as condições experimentais em um design cruzado de três vias. As atribuições de tratamento foram ocultadas de pacientes, responsáveis, investigadores e estatísticos do estudo (Figura 1).

Figura 1. Desenho do Estudo.



Nota. M1: córtex motor primário; DLPFC: área pré frontal dorsolateral.

Protocollo experimental

Avaliações

Foi aplicada uma anamnese inicial, para a coleta de dados clínicos e sócio demográficos dos participantes. Em seguida, foi aplicado o instrumento de elegibilidade (NIHSS). Além disso, para rastreio da função cognitiva, uma psicóloga realizou a aplicação de alguns testes: teste de trilhas (TMT) A e B, teste de desenho relógio e teste de fluência verbal (FV). Para análise da mobilidade funcional, foi aplicado o teste Time up and go (TUG). Todos os testes foram aplicados antes e depois de cada condição de estimulação e seus dados serão os desfechos deste estudo.

tDCS

As estimulações com tDCS, tiveram duração de 20 minutos para cada condição (estimulação sobre M1 e estimulação M1 + DLPFC). Na condição M1 o eletrodo anódico (5x5cm) foi aplicado na área motora primária (C3/C4) ipsilateral a lesão e o eletrodo de referência (6x9 cm) na região do músculo deltóide contralateral. Os eletrodos foram envoltos por esponjas de 5 x 7 cm e umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A intensidade da corrente foi de 2mA. Para a condição dualsite foram utilizados dois eletrodos ativos (5x5 cm) que ficaram posicionados sobre M1 (C3/C4) e sobre o DLPFC (F3 ou F4) no hemisfério

ipsilateral. Para essa modalidade de estimulação foram usados dois eletrodos ativos (anódicos) e um eletrodo de referência (6x9 cm) sobre a região do músculo deltóide contralateral (Achacheluee et al., 2018; Oveisgharan et al., 2018). O protocolo para estimulação placebo foi idêntico ao grupo M1, porém o aparelho deixou de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação.

No que se refere aos efeitos adversos, o paciente foi questionado se experimentou efeitos como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sonolência” e outros, sendo em seguida questionada qual a intensidade dessa sensação (1- ausente, 2- leve, 3- moderada, 4- severo), e se ele considera que este efeito está relacionado com a estimulação (1- nenhum, 2- possivelmente, 3- provavelmente, 4- Definitivamente).

Treino de dupla tarefa

Simultaneamente a aplicação da tDCS, os participantes foram submetidos a um protocolo de fisioterapia baseado em treino de dupla tarefa motora e cognitiva. As tarefas incluíram (1) caminhar repetindo frases ditas pelo pesquisador; (2) caminhar enquanto conta números em ordem decrescente ; (3) caminhar durante a execução de uma cadeia de palavras (falar uma palavra que começa com a última letra de palavra anterior); (4) Caminhar enquanto ouve uma lista de frutas e dizer “SIM” quando ouvir a palavra "morango" e (5) andar recitando uma frase dita pelo examinador, porém recitando de trás para frente. Cada tarefa teve uma duração de 3 minutos, seguida de um período de descanso de 30s. As tarefas foram feitas realizando marcha de frente (Liu et al., 2017).

Aquisição de EEG

Os participantes foram direcionados a participar de um exame de eletroencefalograma, sendo realizado antes do início do protocolo de intervenção e após ser finalizada a sessão. Para o registro do EEG será utilizado o modelo EPOC FLEX 32-Channel Wireless, Emotiv (versão 2.7.3.356). Durante a coleta dos dados, os participantes foram sentados em uma cadeira confortável, onde foram instruídos a manter o olhar voltado a um ponto de fixação, evitando falar ou mover-se, estando presente apenas o participante e o pesquisador responsável pela coleta. Foi coletado três minutos de EEG na condição de olhos abertos.

Pré-processamento e análise de microestados

O pré-processamento offline foi realizado com o software EEGLAB. Os dados de EEG foram filtrados com uma banda passante de 1-40 Hz e depois com um filtro notch de 48-52 Hz para remover os ruídos de linha. Períodos de EEG ruins foram removidos por meio de inspeção visual e interpolação de canais ruins (modo esférico) para remoção de artefatos graves em toda a gravação. Os dados foram então divididos em segmentos de 2s e uma análise de componentes independentes (ICA) foi realizada para a remoção de artefatos oculares e musculares residuais. Por fim, os dados foram re-referenciados à referência média comum e filtrados com um passa-banda de 2 a 20 Hz (Sun et al., 2021).

A análise de microestado foi realizada usando o plug-in de microestado do EEGLAB desenvolvido por Thomas Koenig. Primeiro, no nível individual, calculamos o poder de campo global (GFP) em todos os canais e a segmentação de microestado usando o método de algoritmo de agrupamento k-means modificado para isolar topografias de mapas. A polaridade foi ignorada durante a análise do microestado. Depois de obter a segmentação de microestado de cada participante, calculamos uma média de segmentação de microestado de cada grupo como modelos. As sucessivas séries individuais originais de EEG foram então divididas em quatro mapas clássicos de microestados (são rotulados como quatro classes A, B, C e D, que são direção esquerda-direita (tipo A), direção esquerda-direita (tipo B), direção ântero-posterior (tipo C) e máximo frontocentral (tipo D)).

Para cada microestado, os seguintes parâmetros foram extraídos para análise posterior: Variação explicada/ExpVar (uma métrica que expressa quão bem o modelo global descreve todo o conjunto de dados), a duração média (ou seja, a duração de cada status de microestado com uma unidade de milissegundos), taxa de ocorrência por segundo (ou seja, vezes que um determinado status de microestado ocorreria em um segundo e a contribuição (a proporção do tempo total gasto em microestados da classe) (Peng et Croce et al., 2022; Michel e Koenig 2018; Wang et al., 2022).

Planejamento estatístico

A análise estatística foi realizada utilizando o software Jamovi, os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão, salvo indicação em contrário. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade quanto à distribuição dos dados. Os parâmetros de microestados foram comparados após cada condição de estimulação utilizando o teste de Wilcoxon, onde os dados foram apresentados em mediana e intervalo interquartil (IIQ). Além

disso, foi utilizada a correlação de Spearman para determinar a associação entre parâmetros de microestados pós tDCS e dupla tarefa, com os testes TMT A e B, teste do desenho de relógio (TDR), teste de fluência verbal (FV) e TUG.

6.2.4 Resultados

Vinte pessoas participaram deste estudo (10 mulheres e 10 homens) com idade média de 58.9 ± 11.3 anos, N de AVCs 1.50 ± 0.688 e NIHSS de 3.55 ± 2.39 pontos. A descrição detalhada dos participantes é apresentada na Tabela 01.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes.

Características clínicas e sociodemográficas	Média/SD	Valor de p	Frequência
Idade	58.9 ± 11.3	0.903	-
Sexo (M/F)	-	-	10/10
N de AVCs	1.50 ± 0.688	< .001	-
Hemorrágico/Isquêmico	-	-	6/14
Esquerdo/Direito	-	.	11/9
NIHSS	3.55 ± 2.39	0.011	-

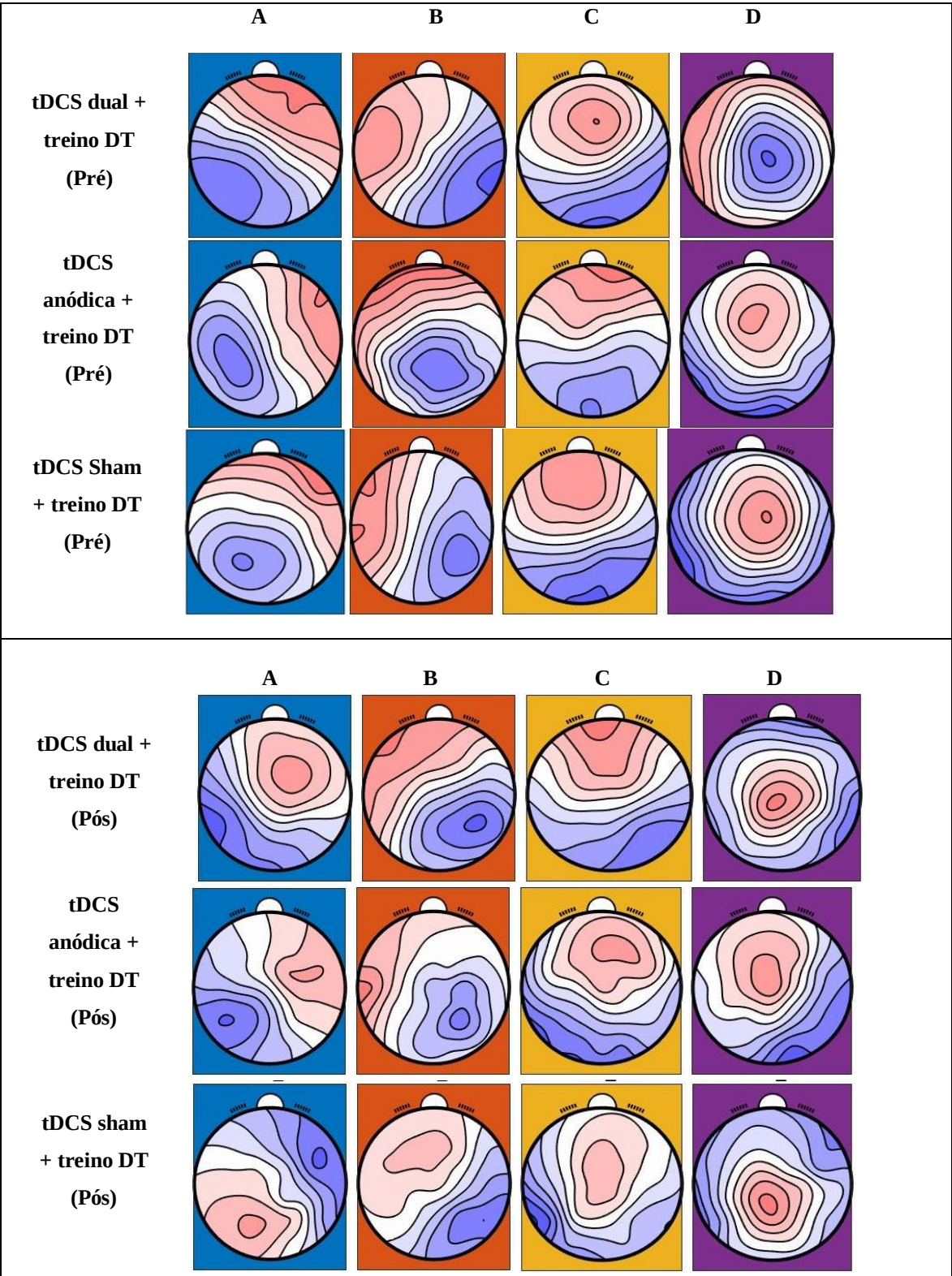
Nota. SD = Desvio padrão; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale.

Análise de microestados

As topografias dos quatro microestados clássicos nas terapias utilizadas estão representadas na Figura 2. Houve diferença para a ExpVar na tDCS sham e treino de dupla tarefa com valor de $p = 0.002$. Não foi possível observar diferença estatisticamente significativa na ExpVar nas outras modalidades de estimulação, anódica e dualsite respectivamente, $p = 0.121$ e $p = 0.225$.

Com relação aos parâmetros de microestados, a Tabela 2 apresenta os valores da comparação pré e pós entre as terapias utilizadas. Após tDCS anódica + dupla tarefa houve uma menor duração do microestado C e uma menor cobertura do microestado C. Além de, maior ocorrência dos microestados B e D e maior cobertura do microestado B. Após tDCS dualsite + dupla tarefa foi possível observar uma maior duração do microestado d e após tDCS sham + dupla tarefa observou-se uma menor duração do microestado C e maior ocorrência do microestado D.

Figura 2. Mapas clássicos de microestados.



Nota. DT: dupla tarefa.

Tabela 2. Valores dos parâmetros de microestados e comparação com as terapias.

	tDCS dual + DT				Wilcoxon teste p valor	tDCS anódica + DT				Wilcoxon test p valor	tDCS sham + DT				Wilcoxon test p valor
	Mediana [#]	IIQ [#]	Mediana ^Ω	IIQ ^Ω		Mediana [#]	IIQ [#]	Mediana ^Ω	IIQ ^Ω		Mediana [#]	IIQ [#]	Mediana ^Ω	IIQ ^Ω	
ExpVar (%)	75.15	(73.21 – 79.23)	74.58	(57.86 – 80.14)	0.225	67.17	(59.92 – 71.58)	59.97	(34.47 – 71.95)	0.121	75.08	(67.96 – 75.64)	54.31	(45.50 – 62.84)	0.002*
Duração (ms)															
A	58.86	(53.63 – 64.15)	68.04	(56.78 – 94.12)	0.065	63.39	(60.03 – 64.51)	64.45	(54.19 – 68.48)	0.926	60.81	(57.62 – 67.21)	56.95	(51.93 – 72.14)	0.240
B	54.10	(48.35 – 68.74)	55.02	(47.37 – 68.96)	0.751	60.31	(51.87 – 66.13)	64.10	(57.56 – 69.18)	0.198	63.44	(55.97 – 75.13)	59.01	(50.47 – 63.03)	0.444
C	57.42	(39.48 – 76.65)	74.66	(55.21 – 83.17)	0.035*	67.74	(61.21 – 80.72)	59.70	(52.81 – 61.98)	0.011*	71.80	(65.24 – 78.39)	52.67	(44.03 – 60.19)	<.001*
D	44.06	(42.45 – 57.80)	54.29	(49.56 – 61.87)	0.038*	58.31	(47.05 – 65.64)	57.05	(54.27 – 69.10)	0.322	55.96	(49.09 – 60.84)	50.04	(46.94 – 51.81)	0.151
Ocorrência (s)															
A	4.03	(3.26 – 5.15)	4.25	(2.77 – 5.20)	0.341	3.75	(3.61 – 4.13)	3.81	(2.69 – 4.39)	0.467	3.88	(3.54 – 4.44)	4.25	(2.44 – 5.25)	0.808
B	4.25	(3.08 – 5.22)	3.58	(2.70 – 3.91)	0.104	3.31	(2.96 – 4.03)	4.52	(3.46 – 4.65)	0.004*	3.98	(2.69 – 4.48)	4.09	(3.49 – 4.75)	0.225
C	4.84	(2.82 – 5.56)	3.88	(3.27 – 4.96)	0.614	4.41	(4.05 – 5.17)	3.80	(3.48 – 4.61)	0.054	4.31	(3.99 – 4.69)	4.50	(3.65 – 5.63)	0.198
D	3.83	(3.16 – 4.62)	3.57	(2.39 – 4.13)	0.837	4.12	(3.11 – 4.35)	4.57	(3.80 – 5.08)	0.038*	3.91	(2.93 – 4.67)	4.98	(4.13 – 5.15)	0.025*
Cobertura (%)															
A	24.01	(17.72 – 32.04)	32.40	(14.25 – 41.73)	0.467	25.07	(20.73 – 26.19)	24.92	(13.73 – 26.94)	0.211	24.77	(21.17 – 28.77)	22.45	(15.24 – 36.14)	0.955
B	23.15	(17.03 – 30.52)	16.27	(12.07 – 27.61)	0.305	18.08	(15.43 – 25.76)	26.67	(18.76 – 31.95)	0.008*	23.31	(16.50 – 25.20)	24.73	(16.50 – 32.49)	0.563
C	34.60	(11.71 – 51.09)	36.35	(17.50 – 37.13)	0.867	33.01	(23.97 – 36.96)	22.81	(18.67 – 23.80)	0.032*	31.04	(20.88 – 36.31)	25.01	(15.97 – 30.84)	0.151
D	16.87	(13.58 – 24.43)	17.75	(14.43 – 26.64)	0.955	25.48	(14.94 – 27.93)	24.38	(20.81 – 32.99)	0.076	19.95	(13.70 – 26.59)	23.88	(20.48 – 28.92)	0.225

Nota. #: Pré intervenção; Ω: Pós intervenção; *: p < 0.05.

Correlações clínicas

Após a tDCS dualsite e dupla tarefa a ExpVar, duração B, Duração C e cobertura B correlacionaram-se positivamente com o TMT A. Após tDCS anódica e dupla tarefa a duração D correlacionou-se com o TMT B, a ocorrência A com o FV e a cobertura B correlacionou-se com o TDR. Após a estimulação sham e dupla tarefa a cobertura C correlacionou-se positivamente com o TDR (Tabela 3).

Tabela 3. Correlações dos microestados pós TDCS e DP com desfechos clínicos.

Terapia	Parâmetros	TMT A R (valor p)	TMT B R (valor p)	TDR R (valor p)	FV R (valor p)	TUG R (valor p)
tDCS dualsite +DT	ExpVar	0.012*	0.245	0.086	0.506	0.559
	Duração B	0.009*	0.516	0.338	0.625	0.942
	Duração C	0.013*	0.083	0.175	0.609	0.094
	Cobertura B	0.038*	0.274	0.278	0.286	0.782
	Duração D	0.549	0.029*	0.318	0.800	0.869
tDCS anódica +DT	Ocorrência A	0.681	0.399	0.645	0.040*	0.727
	Cobertura B	0.593	0.313	0.020*	0.491	0.934
tDCS sham + DT	Cobertura C	0.231	0.472	0.035*	0.573	0.874

Nota. tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation; DT: dupla tarefa; TMT: teste de trilhas; TDR: teste de desenho relógio; FV: teste de fluência verbal; TUG: Teste Timed Up and Go; *: $p < 0.05$.

6.2.5 Discussão

O cérebro constitui um sistema muito complexo de processamento de informações que opera de forma dinâmica, com conexões estruturais sólidas que viabilizam a transmissão de informações mutáveis ao longo do tempo (Park et al., 2021). No entanto, a modificação dos padrões dinâmicos de sinais neurais no cérebro devido a lesões no tecido neural causadas por um acidente vascular cerebral ainda não está completamente compreendida. Compreender os mecanismos fundamentais da atividade cerebral dinâmica e as mudanças que ocorrem nessa dinâmica após uma lesão cerebral representa um tópico de vanguarda na área da neurociência e na busca por estratégias de reabilitação neurológica.

Nosso experimento se propõe a analisar como os parâmetros de microestados de EEG se comportam após diferentes tipos de tDCS associadas à treino de dupla tarefa e dessa forma fornecer uma abordagem personalizada para a neuroestimulação. Até agora, não foi realizado

nenhum estudo observando a dinâmica nos microestados pós tDCS em pessoas com AVC, isso se faz necessário tendo em vista, que a tDCS é um recurso promissor na neurorreabilitação e que os microestados de EGG têm se demonstrando um excelente biomarcador.

Estudos relatam que os microestados C e D tem relação com a função cognitiva, principalmente no que diz respeito à questões de planejamento e concentração (Smailovic et al., 2019). Em nosso estudo, observamos que após tDCS dualsite + treino de dupla tarefa a duração do microestado C e D aumentaram de forma significativa. Esse achado não pôde ser observado nos demais tipos de estimulação, porém para a estimulação anódica e sham a duração do microestado C diminuiu significativamente. Uma possível explicação, é que na estimulação Dualsite uma das áreas estimuladas foi o DLPFC, área cerebral relacionada com o gerenciamento geral dos processos cognitivos. No estudo de Wang et al., foi possível observar que após tDCS anódica sobre o DLPFC a potência da banda teta foi significativamente maior após a estimulação e esse achado foi correlacionado com os testes cognitivos que ele analisou incluindo o TMT A. Essas informações estão de acordo com o estudo de Croce et al., onde a duração do microestado C foi correlacionada com uma maior potência da banda teta. Em nosso estudo, a duração do microestado C se correlacionou significativamente com o TMT A, reforçando a idéia que esteja relacionado com processos cognitivos em pessoas com AVC. Quanto às correlações da estimulação dualsite a ExpVar, duração B, duração C e Contribuição B correlacionaram-se com o TMT A. A atenção sustentada é um dos quesitos que são avaliados na aplicação do teste, como esses microestados estão possivelmente relacionados ao sistema visual e as redes de controle cognitivo é esperado que existam correlações entre eles (Alves et al., 2010; Michel e Koenig., 2018).

Na tDCS anódica sobre M1 a ocorrência B, ocorrência D e cobertura B tiveram diferenças significativas quando comparadas ao pré intervenção. Quanto as suas correlações pós tDCS, a duração D correlacionou-se com o TMT B, a ocorrência A com o FV e a cobertura B com o TDR. Não foram encontradas correlações com o TUG em nenhuma das condições de estimulações. Suponhamos que esse achado seja limitado devido ao pequeno número de sessões deste estudo. Uma revisão sistemática que avaliou os efeitos da tDCS na função motora relata que nos estudos avaliados em média a duração do acompanhamento foi de dez semanas, além disso eles relataram que a estimulação por meio da tDCS bilateral é superior para desfechos motores, quando comparado ao protocolo unilateral utilizado neste estudo (Veldema e Gharabaghi., 2022).

A principal limitação do atual estudo foi a quantidade e o pequeno número de sessões para cada estimulação deste, o que pode ser um fator influenciável nos resultados. Entretanto, mesmo com um número pequeno de sessões, ainda fomos capazes de detectar diferenças entre os tipos de estímulos, assim como diversas correlações significativas

Apesar disso, o presente estudo apresenta importantes contribuições ao conhecimento por ser o primeiro a avaliar como os parâmetros de microestados se comportam após tDCS de diferentes montagens, sendo um grande passo para futuros estudos que envolvam a busca de biomarcadores para entendimento de quem melhor se beneficia com a terapia de tDCS. Portanto, acreditamos que o presente estudo, embora de natureza preliminar, pode servir como base para explorações futuras para quem busque investigar a relação entre os parâmetros dos microestados com o comprometimento cognitivo e motor de pessoas pós AVC. Estudos futuros devem investigar esses dados com um maior número de sessões, bem como, aplicando outros testes de função motora.

6.2.6 Conclusão

Em resumo, encontramos algumas diferenças entre os grupos de estimulação. Vimos que após tDCS dualsite + treino de dupla tarefa os parâmetros de microestados D e C foram mais significativos e além disso, esses parâmetros se correlacionaram com teste cognitivo, onde podemos levantar a hipótese que esse tipo de montagem de estimulação por meio da tDCS pode contribuir com o desempenho cognitivo de pessoas pós AVC. Este estudo fornece evidências da contribuição da análise de microestado de EEG para reabilitação do AVC. O microestado de EEG em estado de repouso pode auxiliar no diagnóstico clínico e na aplicação de avaliação como um possível biomarcador neurológico.

Declaração de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

6.2.7 Referências

- Achacheluee, S. T., Rahnama, L., Karimi, N., Abdollahi, I., Arslan, S. A., & Jaberzadeh, S. (2018). The effect of unihemispheric concurrent dual-site transcranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortices on motor function in patients with sub-acute stroke. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 441.
- Almeida, S. R. M. (2012). Análise epidemiológica do acidente vascular cerebral no Brasil. *Revista Neurociências*, 20(4), 481-482.
- Andrade, S. M., & de Oliveira, E. A. (2015). Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências*, 23(2), 281-290.
- Alves, Fernanda Ota, Zaninotto, Ana Luiza Costa, Miotto, Eliane Correa, Lucia, Mara Cristina Souza de, & Scaff, Milberto. (2010). Avaliação da atenção sustentada e alternada em uma amostra de adultos saudáveis com alta escolaridade. *Psicologia Hospitalar*, 8(2), 89-105. Recuperado em 16 de agosto de 2023.
- Browarska, N., Kawala-Sterniuk, A., Zygarlicki, J., Podpora, M., Pelc, M., Martinek, R., & Gorzelańczyk, E. (2021). Comparison of Smoothing Filters' Influence on Quality of Data Recorded with the Emotiv EPOC Flex Brain-Computer Interface Headset during Audio Stimulation. *Brain Sciences*, 11(1), 98.
- Chiarelli, A. M., Croce, P., Assenza, G., Merla, A., Granata, G., Giannantoni, N. M., ... & Zappasodi, F. (2020). Electroencephalography-derived prognosis of functional recovery in acute stroke through machine learning appofches. *International journal of neural systems*, 30(12), 2050067.
- DOPPLEMAYR, M., KLIMESCH, W., STADLER, W., PÖLLHUBER, D., HEINE, C., 2002, "EEG alpha power and intelligence", *Intelligence*, v. 30, pp. 289-302.

- Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M., & Mehrholz, J. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD009645.
- Kear, B. M., Guck, T. P., & McGaha, A. L. (2017). Timed up and go (TUG) test: normative reference values for ages 20 to 59 years and relationships with physical and mental health risk factors. *Journal of primary care & community health*, 8(1), 9-13
- Liu, Y. C., Yang, Y. R., Tsai, Y. A., & Wang, R. Y. (2017). Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke-A randomized controlled pilot trial. *Scientific reports*, 7(1), 4070.
- Mota, M. M. P. E. D., Banhato, E. F. C., Silva, K. C. A. D., & Cupertino, A. P. F. B. (2008). Cognitive screening: comparisons between the mini-mental and the trail-making test. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 25, 353-359.
- Montiel, José Maria, Cecato, Juliana Francisca, Bartholomeu, Daniel, & Martinelli, José Eduardo. (2014). Testes do desenho do relógio e de fluência verbal: contribuição diagnóstica para o Alzheimer. *Psicologia: teoria e prática*, 16(1), 169-180.
- Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review. *Neuroimage*, 180, 577-593.
- Oveisgharan, S., Organji, H., & Ghorbani, A. (2018). Enhancement of motor recovery through left dorsolateral prefrontal cortex stimulation after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(1), 185-191.
- Park, B. Y., de Wael, R. V., Paquola, C., Larivière, S., Benkarim, O., Royer, J., ... & Bernhardt, B. C. (2021). Signal diffusion along connectome gradients and inter-hub routing differentially contribute to dynamic human brain function. *Neuroimage*, 224, 117429.

- Qiu, S., Wang, S., Peng, W., Yi, W., Zhang, C., Zhang, J., & He, H. (2021). A estimulação theta-burst contínua modula os microestados de EEG em estado de repouso em indivíduos saudáveis. *Neurodinâmica Cognitiva* , 1-11.
- Saito, É. K. (2019). Conectividade cerebral para o controle online de interfaces cérebro-máquina.
- Schepers, V. P. M., Ketelaar, M., Van de Port, I. G. L., Visser-Meily, J. M. A., & Lindeman, E. (2007). Comparing contents of functional outcome measures in stroke rehabilitation using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Disability and rehabilitation*, 29(3), 221-230.
- Silva, L. V. R., Pereira, P. C., Oliveira, L. H. S., & Rosa, M. A. B. M. V. (2019). Valores normativos e variabilidade de aplicação do teste timed up and go em idosos—uma revisão de literatura. *Revista Artigos. Com*, 10, e2324-e2324.
- Smailovic U, Koenig T, Laukka EJ, Kalpouzos G, Andersson T, Winblad B, et al. EEG time signature in Alzheimer’s disease: Functional brain networks falling apart. *NeuroImage Clin* 2019;24:102046.
- Sun Q, Zhou J, Guo H, Gou N, Lin R, Huang Y, Guo W, Wang X. EEG Microstates and Its Relationship With Clinical Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 28;12:761203. doi: 10.3389/fpsyt.2021.761203. PMID: 34777062; PMCID: PMC8581189.
- Veldema, J., & Gharabaghi, A. (2022). Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 19(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01062-y>
- Wang, Z., Liu, Z., Chen, L., Liu, S., Xu, M., He, F., & Ming, D. (2022). Resting-state electroencephalogram microstate to evaluate post-stroke rehabilitation and associate with clinical scales. *Frontiers in neuroscience*, 16, 1032696.

- Wang, Z., Li, J., Wang, X., Liu, S., & Wu, W. (2022). Effect of transcranial direct-current stimulation on executive function and resting EEG after stroke: A pilot randomized controlled study. *Journal of clinical neuroscience : of journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 103, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.07.010>
- Williams, N. S., McArthur, G. M., de Wit, B., Ibrahim, G., & Badcock, N. A. (2020). A validation of Emotiv EPOC Flex saline for EEG and ERP research. *PeerJ*, 8, e9713.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho de dissertação, 65 pacientes foram acompanhados ao longo de dois anos de investigações na Universidade Federal da Paraíba. Por meio de um estudo observacional, com o objetivo de comparar os microestados de eletroencefalograma entre pessoas com AVC e controles saudáveis, podemos constatar que existem particularidades nos parâmetros de microestados de EEG, no que diz respeito ao tempo de lesão, essas particularidades ainda se refletem quando comparadas com pessoas saudáveis. Ademais, a pesquisa sugere que uma menor ExpVar pode estar associada à pacientes com maior tempo de lesão e que a redução do microestado C está associado com um maior declínio cognitivo nos pacientes. De maneira complementar, através da condução de um ensaio clínico, cujo propósito foi avaliar como os parâmetros de microestados de eletroencefalograma em pessoas com AVC crônico se comportam após diferentes montagens de tDCS associadas à treino de dupla tarefa, nossos resultados apontaram que a tDCS dualsite + treino de dupla tarefa pode ser benéfica para pessoas com AVC que tenham declínio cognitivo, visto que após sua aplicação houve um aumento do microestado C.

Ainda que tenhamos observado achados importantes durante a condução deste trabalho, algumas limitações devem ser apontados. A necessidade de ir, sucessivas vezes, ao laboratório, quer seja para condução de exames de EEG, quer seja para sessões consecutivas de tratamento, pode impactar na aderência ao tratamento. Pacientes com sequelas de AVC, frequentemente, necessitam de acompanhantes para se deslocar até os centros de assistência, o que demanda um realinhamento na rotina de membros da família, bem como custos associados aos cuidados com saúde. Futuras investigações, envolvendo aferições de medidas de EEG, bem como sessões de tDCS, no domicílio dos pacientes podem ser úteis no esclarecimento sobre a viabilidade e eficácia em longo prazo de tais procedimentos.

Portanto, apesar das limitações, espera-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações com a inclusão de amostras suficientes para detectar os resultados pretendidos, bem como uma maior investigação da associação entre parâmetros de microestados e desfechos motores.

O EEG é uma ferramenta acessível, de fácil manuseio, que detecta a atividade elétrica cortical de maneira não invasiva. A tDCS é uma ferramenta amplamente estudada e tem sido considerada um excelente recurso complementar às terapias para pessoas com AVC. A partir dessas vantagens aliadas aos resultados obtidos das pesquisas realizadas, sugere-se que o

monitoramento dos dados eletroencefalográficos em paralelo ao tratamento e avaliação pós AVC seja realizado.

8. REFERÊNCIAS

- Andrade, S. Neuroestimulação no tratamento do acidente vascular cerebral: Ensaio Clínico, duplo-cego, placebo- controlado Almeida. 2014. 105 f. Tese (Doutorado em Psicologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa abertos, 2014.
- Andrade, S. M., & de Oliveira, E. A. (2015). Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências*, 23(2), 281-290.
- Bai, X., Guo, Z., He, L., Ren, L., McClure, M. A., & Mu, Q. (2019). Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural plasticity*, 2019, 1372138.
- BERENGUER, M. D. F. (2019). Assimetria inter-hemisférica da excitabilidade do córtex motor em pacientes pós-AVE: relação com o comprometimento motor e a cronicidade da lesão (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).
- BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A., 2002, *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*, 2 ed. Porto Alegre, Artmed.
- Browarska, N., Kawala-Sterniuk, A., Zygarlicki, J., Podpora, M., Pelc, M., Martinek, R., & Gorzelańczyk, E. (2021). Comparison of Smoothing Filters' Influence on Quality of Data Recorded with the Emotiv EPOC Flex Brain-Computer Interface Headset during Audio Stimulation. *Brain Sciences*, 11(1), 98.
- Cândido, D. P., de Luca Cillo, B. A., Fernandes, A. S., Nalesso, R. P., Jakaitis, F., & dos Santos, D. G. (2012). Análise dos Efeitos da Dupla Tarefa na Marcha de Pacientes com Doença de Parkinson:: Relato de Três Casos. *Revista Neurociências*, 20(2), 240-245.
- CARNEIRO, M. I. S. (2015). Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua bihemisférica associada à cinesioterapia sobre a recuperação funcional de pacientes pós-acidente vascular cerebral crônico (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).

- de Carvalho Costa, T. D., da Silva Machado, C. B., Segundo, R. P. L., dos Santos Silva, J. P., Silva, A. C. T., de Souza Andrade, R., ... & da Silva Machado, D. G. (2023). Are the EEG microstates correlated with motor and non-motor parameters in patients with Parkinson's disease?. *Neurophysiologie Clinique*, 53(1), 102839.
- Croce, P., Quercia, A., Costa, S., & Zappasodi, F. (2020). EEG microstates associated with intra- and inter-subject alpha variability. *Scientific reports*, 10(1), 2469.
- Chiaromonte, R., Bonfiglio, M., Leonforte, P., Coltraro, G. L., Guerrera, C. S., & Vecchio, M. (2022). Proprioceptive and Dual-Task Training: The Key of Stroke Rehabilitation, A Systematic Review. *Journal of functional morphology and kinesiology*, 7(3), 53.
- Cruz J. R., Favrod O., Roinishvili M., Chkonina E., Brand A., Mohr C., et al. (2020). EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia. *Nat. Commun.* 11:3089. 10.1038/s41467-020-16914-1
- DOPPLEMAYR, M., KLIMESCH, W., STADLER, W., PÖLLHUBER, D., HEINE, C., 2002, "EEG alpha power and intelligence", *Intelligence*, v. 30, pp. 289-302.
- Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M., & Mehrholz, J. (2020). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166(1), 23-30.
- Freitas, S., Simões, M. R., Martins, C., Vilar, M., & Santana, I. (2010). Adaptation studies of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to the Portuguese population. *Avaliação psicológica*, 9(3), 345-357.

- Giang, K. W., Björck, L., Nielsen, S., Novak, M., Sandström, T. Z., Jern, C., ... & Rosengren, A. (2013). Twenty-year trends in long-term mortality risk in 17 149 survivors of ischemic stroke less than 55 years of age. *Stroke*, 44(12), 3338-3343.
- Hao, Z., Zhai, X., Cheng, D., Pan, Y., & Dou, W. (2022). EEG Microstate-Specific Functional Connectivity and Stroke-Related Alterations in Brain Dynamics. *Frontiers in neuroscience*, 16, 848737.
- Hesse, S., Waldner, A., Mehrholz, J., Tomelleri, C., Pohl, M., & Werner, C. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 25(9), 838-846.
- Hordacre, B., Moezzi, B., & Ridding, M. C. (2018). Neuroplasticity and network connectivity of the motor cortex following stroke: A transcranial direct current stimulation study. *Human brain mapping*, 39(8), 3326–3339.
- Hordacre, B., Moezzi, B., Goldsworthy, M. R., Rogasch, N. C., Graetz, L. J., & Ridding, M. C. (2017). Resting state functional connectivity measures correlate with the response to anodal transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 45(6), 837-845.
- Hordacre, B., Moezzi, B., & Ridding, M. C. (2018). Towards targeted brain stimulation in stroke: connectivity as a biomarker of response. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518809060.
- Kang, J., Fan, X., Zhong, Y., Casanova, M. F., Sokhadze, E. M., Li, X., Niu, Z., & Geng, X. (2023). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates EEG Microstates in Low-Functioning Autism: A Pilot Study. *Bioengineering* (Basel, Switzerland), 10(1), 98. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010098>

- Kang, N., Weingart, A., & Cauraugh, J. H. (2018). Transcranial direct current stimulation and suppression of contralesional primary motor cortex post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain injury*, 32(9), 1063–1070.
- Kang, N., Summers, J. J., & Cauraugh, J. H. (2016). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(4), 345–355.
- Kear, B. M., Guck, T. P., & McGaha, A. L. (2017). Timed up and go (TUG) test: normative reference values for ages 20 to 59 years and relationships with physical and mental health risk factors. *Journal of primary care & community health*, 8(1), 9-13.
- Kim, D. Y., Lim, J. Y., Kang, E. K., You, D. S., Oh, M. K., Oh, B. M., & Paik, N. J. (2010). Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 89(11), 879–886.
- Kim, D. Y., Ohn, S. H., Yang, E. J., Park, C. I., & Jung, K. J. (2009). Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 88(10), 829–836.
- Klomjai, W., Aneksan, B., Pheungphrarattanatrai, A., Chantanachai, T., Choowong, N., Bunleukhet, S., ... & Hiengkaew, V. (2018). Effect of single-session dual-tDCS before physical therapy on lower-limb performance in sub-acute stroke patients: a randomized sham-controlled crossover study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 61(5), 286-291.
- Koenig T. (2021). Plug-in EEGLAB Microstate. Disponível online em: <http://www.thomaskoenig.ch/>
- Koenig T, Prichep L, Lehmann D, Sosa PV, Braeker E, Kleinlogel H, et al. Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages. *NeuroImage* 2002;16:41–8.

- Koo, W. R., Jang, B. H., & Kim, C. R. (2018). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Somatosensory Recovery After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 97(7), 507–513.
- Ku, DW e Ciarelli, PM (2021, outubro). Classificação Automática de Sinais Anormais de EEG por meio de Microestados e Aprendizado de Máquina. In *Simpósio Brasileiro de Automação Inteligente-SBAI* (Vol. 1, Nº 1).
- Lassi, M., Fabbiani, C., Mazzeo, S., Burali, R., Vergani, A. A., Giacomucci, G., ... & Mazzoni, A. (2023). Degradation of EEG microstates patterns in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Early biomarkers along the Alzheimer's Disease continuum?. *NeuroImage: Clinical*, 38, 103407.
- Lefaucheur, J.P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, v. 39, n. 1, p. 1-14, 2009. ISSN 0987-7053.
- Liu, Y. C., Yang, Y. R., Tsai, Y. A., & Wang, R. Y. (2017). Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke - A randomized controlled pilot trial. *Scientific reports*, 7(1), 4070.
- Luft, C., & Andrade, A. (2006). A pesquisa com EEG aplicada à área de aprendizagem motora. *Rev Port Cien Desp*, 6(1), 106-15.
- Macedo¹, D. R., Freitas, F. S., Nogueira, N. P., & Destro Filho, J. B. (2011). Análise espectral de eletroencefalografia para registros patológicos.
- Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage* 2018;180:577–93
- Mishra, A., Englitz, B., & Cohen, MX (2020). Microestados EEG como um fenômeno contínuo. *Neuroimage* , 208 , 116454.

- Mota, M. M. P. E. D., Banhato, E. F. C., Silva, K. C. A. D., & Cupertino, A. P. F. B. (2008). Cognitive screening: comparisons between the mini-mental and the trail-making test. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 25, 353-359.
- Mota Gomes, M. (2015). Bases fisiológicas do eletroencefalograma. *Revista Brasileira de Neurologia*, 51(1).
- Montiel, José Maria, Cecato, Juliana Francisca, Bartholomeu, Daniel, & Martinelli, José Eduardo. (2014). Testes do desenho do relógio e de fluência verbal: contribuição diagnóstica para o Alzheimer. *Psicologia: teoria e prática*, 16(1), 169-180.
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., & Høgh, P. (2019). Microstates as disease and progression markers in patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in neuroscience*, 13, 563.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293-301.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation—update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(6), 463-492.
- Okano, A. H., Montenegro, R. A., Farinatti, P. D. T. V., Li, L. M., Brunoni, A. R., & Fontes, E. B. (2013). Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 27(2), 315-332.
- Oliveira, C. C. D. (2018). Estudo da variação da frequência cerebral e relação entre ritmos lentos rápidos em registros de EEG comatosos e controles.

- Oliveira, J. R. F., da Costa Rodrigues, S., dos Santos, M. L. L., de Souza, T. A., do Nascimento, B. B., & de Medeiros França, E. M. D. Acidente vascular encefálico (AVE) e suas implicações na qualidade de vida do idoso: revisão bibliográfica.
- Oliveira, J. R. F., Rodrigues, S. C., Santos, M. L. L., Souza, T. A., Nascimento, B. B., & França, E. M. D. M. (2017). Acidente vascular encefálico (AVE) e suas implicações na qualidade de vida do idoso: revisão bibliográfica. *Temas em Saúde*, 17(4), 283-299.
- Peng, A., Wang, R., Huang, J., Wu, H., & Chen, L. (2021). Abnormalities of Resting-State Electroencephalographic Microstate in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 728405.
- Romero, J. R., Babikian, V. L., Katz, D. I., & Finklestein, S. P. (2006). Neuroprotection and stroke rehabilitation: modulation and enhancement of recovery. *Behavioural neurology*, 17(1), 17-24.
- Rubega, M., Facca, M., Curci, V., Sparacino, G., Molteni, F., Guanziroli, E., Masiero, S., Formaggio, E., & Del Felice, A. (2023). EEG Microstates as a Signature of Hemispheric Lateralization in Stroke. *Brain topography*, 1–4. Advance online publication.
- Saito, É. K. (2019). Conectividade cerebral para o controle online de interfaces cérebro-máquina.
- Scalzo, P. L., de Souza, E. S., Moreira, A. G. de O., & Vieira, D. A. F. (2010). Qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências*, 18(2), 139-144.
- Schepers, V. P. M., Ketelaar, M., Van de Port, I. G. L., Visser-Meily, J. M. A., & Lindeman, E. (2007). Comparing contents of functional outcome measures in stroke rehabilitation using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Disability and rehabilitation*, 29(3), 221-230.

- Sebastián-Romagosa, M., Udina, E., Ortner, R., Dinarès-Ferran, J., Cho, W., Murovec, N., ... & Guger, C. (2020). EEG biomarkers related with the functional state of stroke patients. *Frontiers in neuroscience*, 14, 582.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Pharmacology and pharmacotherapeutics*, 1(2), 100-107.
- Souza Arruda, C. P. (2021). Efeito da intervenção com dupla tarefa em indivíduos pós acidente vascular encefálico: uma revisão crítica.
- Silva, L. V. R., Pereira, P. C., Oliveira, L. H. S., & Rosa, M. A. B. M. V. (2019). Valores normativos e variabilidade de aplicação do teste timed up and go em idosos—uma revisão de literatura. *Revista Artigos. Com*, 10, e2324-e2324.
- Stecklow, M. V. (2006). Imagética motora em tarefa complexa: análise na banda alfa do eletroencefalograma (Doctoral dissertation, MS thesis, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil).
- Stinear, C. M., Lang, C. E., Zeiler, S., & Byblow, W. D. (2020). Advances and challenges in stroke rehabilitation. *The Lancet. Neurology*, 19(4), 348–36
- Smailovic U, Koenig T, Laukka EJ, Kalpouzos G, Andersson T, Winblad B, et al. EEG time signature in Alzheimer’s disease: Functional brain networks falling apart. *NeuroImage Clin* 2019;24:102046.
- Sun, Q., Zhou, J., Guo, H., Gou, N., Lin, R., Huang, Y., ... & Wang, X. (2021). Microestados de EEG e sua relação com sintomas clínicos em pacientes com esquizofrenia. *Fronteiras em Psiquiatria*.
- Tait L, Tamagnini F, Stothart G, Barvas E, Monaldini C, Frusciante R, et al. EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer’s disease. *Sci Rep* 2020;10:17627

- Tedesco Triccas, L., Burridge, J. H., Hughes, A. M., Pickering, R. M., Desikan, M., Rothwell, J. C., & Verheyden, G. (2016). Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(1), 946–955.
- Terpou, B. A., Shaw, S. B., Théberge, J., Férat, V., Michel, C. M., McKinnon, M. C., Lanius, R. A., & Ros, T. (2022). Spectral decomposition of EEG microstates in post-traumatic stress disorder. *NeuroImage. Clinical*, 35, 103135.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9. PMID: 18313558
- Wang, C., Chen, Y., Song, P., Yu, H., Du, J., Zhang, Y., & Sun, C. (2022). Varied response of EEG rhythm to different tDCS protocols and lesion hemispheres in stroke subjects with upper limb dysfunction. *Neural Plasticity*, 2022.
- Williams, N. S., McArthur, G. M., de Wit, B., Ibrahim, G., & Badcock, N. A. (2020). A validation of Emotiv EPOC Flex saline for EEG and ERP research. *PeerJ*, 8, e9713.
- ZanESCO A. P., King B. G., Skwara A. C., Saron C. D. (2020). Within and between-person correlates of the temporal dynamics of resting EEG microstates. *NeuroImage* 211:116631.
- Zappasodi F., Croce P., Giordani A., Assenza G., Giannantoni N. M., Profice P., et al. (2017). Prognostic value of EEG microstates in acute stroke. *Brain Topogr*. 30 698–710.

ANEXOS

ANEXO A – NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE

ESCALA NIHSS		
Código do participante: _____ Data da aplicação: _____ Examinador: _____		
ORIENTAÇÃO	DEFINIÇÃO DA ESCALA	PONTUAÇÃO
1A. Nível de consciência	0 = Alerta 1 = Desperta com estímulo verbal 2 = Desperta somente com estímulo doloroso 3 = Respostas reflexas ou sem respostas aos estímulos dolorosos	
1B. Orientação (idade e mês)	0 = ambas as respostas corretas 1 = uma resposta correta 2 = ambas corretas	
1C. Comandos (abrir e fechar os olhos, abrir e fechar a mão)	0 = duas tarefas corretas 1 = uma tarefa correta 2 = ambas incorretas	
2. Motricidade ocular (melhor movimento ocular apenas no plano horizontal)	0 = normal 1 = limitação parcial dos movimentos 2 = desvio forçado dos olhos	
3. Campos visuais (estímulo visual, ameaça)	0 = normal 1 = hemianopsia parcial 2 = hemianopsia completa 3 = hemianopsia bilateral (cegueira cortical)	
4. Paresia facial (cerrar os dentes e fechar os olhos com vigor)	0 = normal 1 = paresia mínima 2 = paresia parcial (face inferior) 3 = paresia total de um ou ambos os lados	

5. Força muscular em membros superiores	0= normal (estende o braço 90° ou 45° por 10s sem cair) 1= membro começa a cair antes dos 10s 2= alguma força contra a gravidade mas não sustenta 3= sem força contra a gravidade 4= sem movimento	D	E
6. Força muscular em membros inferiores	0= normal (MI mantido a 30° por 5s sem queda) 1= membro começa a cair antes dos 5s 2= alguma força contra a gravidade 3= sem força contra a gravidade 4= sem movimento	D	E
7. Ataxia dos membros (Índex-nariz e calcanhar Joelho)	0= sem ataxia 1= ataxia em membro superior ou inferior 2= ataxia em membro superior e inferior		
8. Sensibilidade	0= normal 1= diminuição ligeira a moderada da sensibilidade 2= paciente não reconhece o estímulo (perda severa ou total)		
9. Linguagem (descrever figuras, nomear objetos)	0= normal 1= afasia leve a moderada 2= afasia severa 3= afasia global, mudo		
10. Disartria (ler palavras)	0= normal 1= leve a moderada 2= severa, ininteligível 3= não testável		
11. Inatenção/ Extinção/ Negligência (estímulo visual e sensorial)	0= normal 1= negligência ou extinção em uma modalidade sensorial 2= negligência em mais de uma modalidade sensorial		
NIHSS < 5 Déficit ligeiro 5 < NIHSS < 17 Déficit moderado 17 < NIHSS < 22 Déficit grave NIHSS > 22 Déficit muito grave		Pontuação total: _____	

ANEXO B – TIMED UP AND GO

TIMED UP AND GO

Procedimento: O paciente deverá estar sentado em uma cadeira com apoio lateral de braço. Solicite ao paciente, que se levante sem apoiar nas laterais da cadeira, caminhe 3 metros, virando 180° e retornando ao ponto de partida, para sentar-se novamente.

Cronometrar o tempo: Para cronometrar o tempo: o cronômetro deve ser disparado, quando o participante projetar os ombros à frente (desencostar da cadeira) e deve ser parado, quando o mesmo encostar completamente o tronco no encosto da cadeira.

1º dia

Tempo avaliação: _____

Tempo reavaliação: _____

2º dia

Tempo avaliação: _____

Tempo reavaliação: _____

3º dia

Tempo avaliação: _____

Tempo reavaliação: _____

ANEXO C - TESTE DO DESENHO DE UM RELÓGIO



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Departamento de Fisioterapia – DFT
Laboratório de Estudos do Envelhecimento e Neurociências - LABEN

TDR

Nome: _____

Data de avaliação: _____ / _____ / _____

“Desenhe um relógio grande e redondo, com todos os números e ponteiros, marcando 11 horas e 10 minutos.”

ANEXO D - TESTE DE TRILHAS A – TMT A



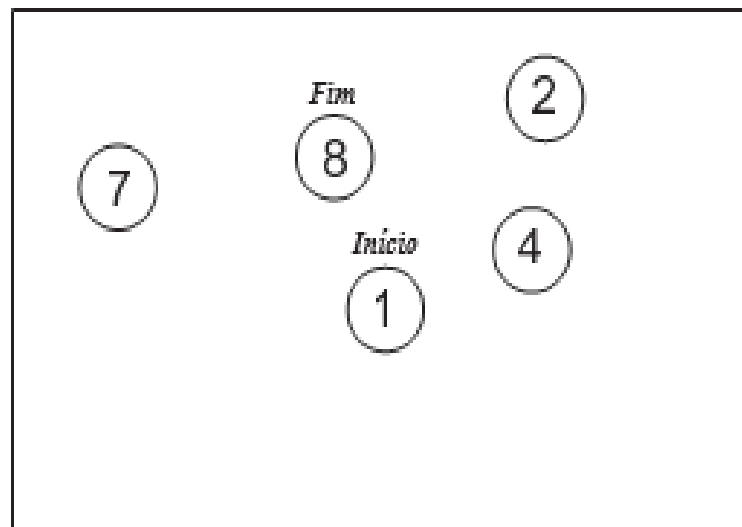
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Departamento de Fisioterapia – DFT
Laboratório de Estudos do Envelhecimento e Neurociências - LABEN

Teste de Trilhas - Parte A

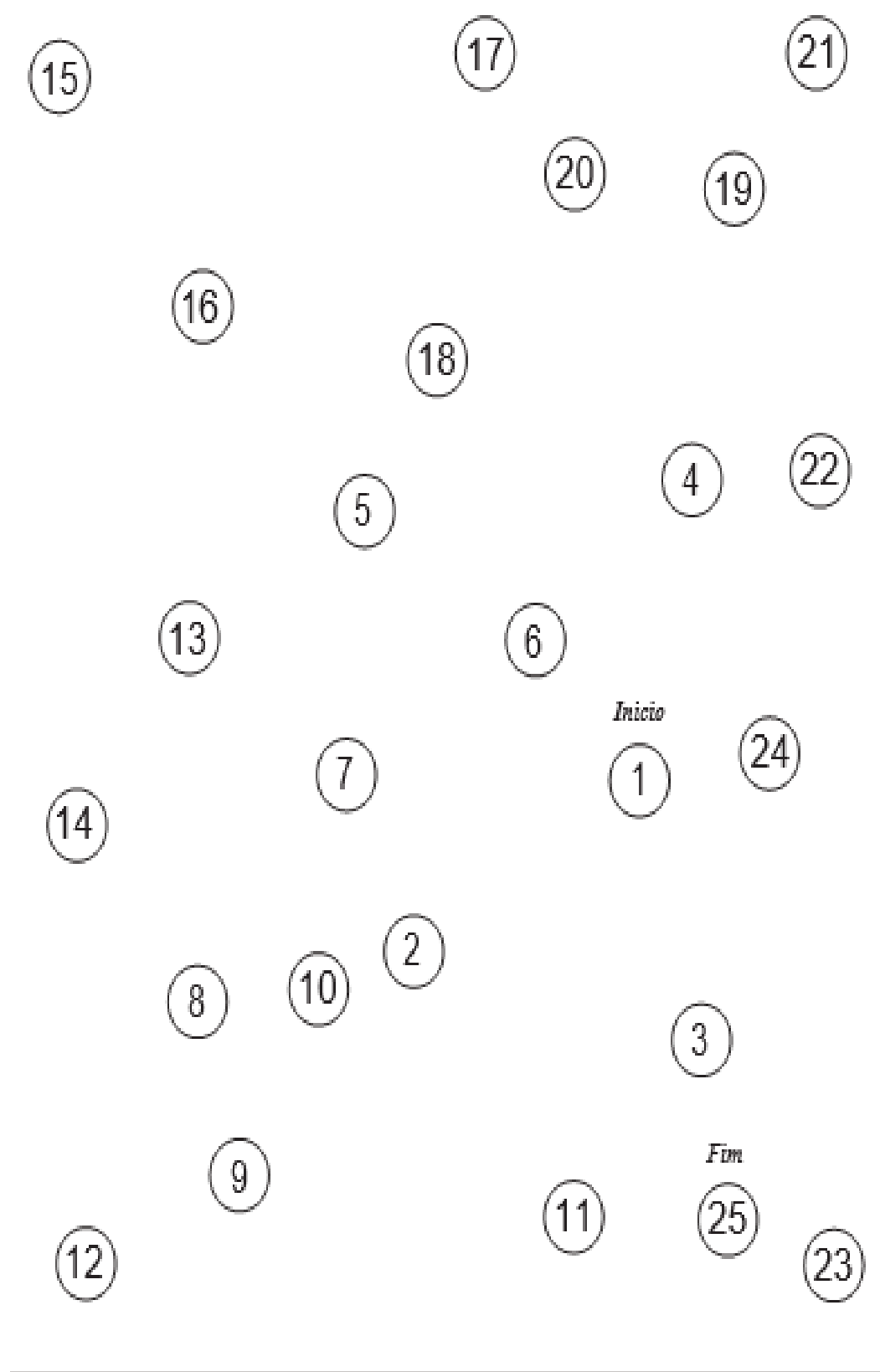
Nome do paciente: _____

Avaliador: _____ Data da aplicação ____/____/____

Exemplo



Tempo de execução: _____ (segundos)



ANEXO E - TESTE DE TRILHAS B – TMT B



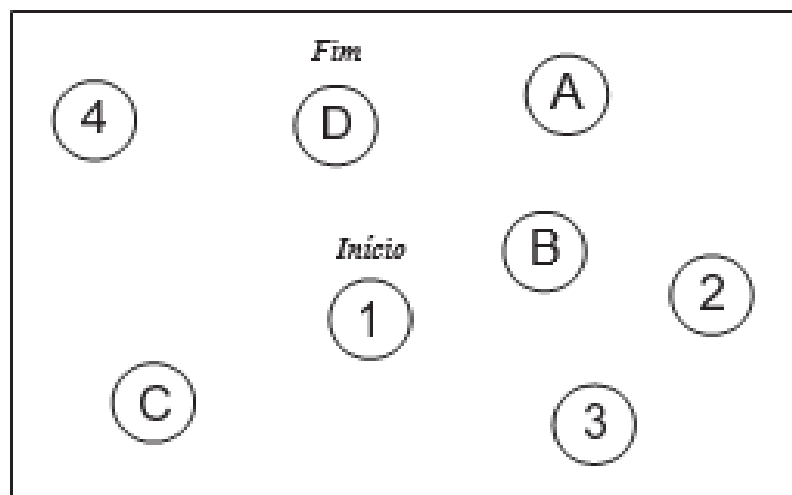
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Departamento de Fisioterapia – DFT
Laboratório de Estudos do Envelhecimento e Neurociências - LABEN

Teste de Trilhas - Parte B

Nome do paciente: _____

Avaliador: _____ Data da aplicação: ____/____/____

Exemplo



Tempo de execução: _____ (segundos)

ANEXO F - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL – FAS



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Departamento de Fisioterapia – DFT
Laboratório de Estudos do Envelhecimento e Neurociências - LABEN

Teste de Fluência Léxica (FAS)

Instrução da **Fluência Léxica**: (FAS) “Vou marcar um minuto no meu relógio. Eu quero que você fale para mim neste tempo o maior número possível de palavras que você conhece que comecem com uma letra que eu vou lhe dizer. Você não pode repetir nenhuma e não pode falar nomes próprios (pessoa ou lugar) ou palavras que comecem com os mesmos sufixos, por exemplo, casa, casinha e casarão. Podemos começar?” Comece com a letra F, depois A e S.

I

	F	A	S
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Pontuação FAS (somar F + A + S): _____

Pontuação: número total de palavras pronunciadas.

ANEXO G – MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos	
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		___/5	
NOMEAÇÃO							
						___/3	
MEMÓRIA Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas (avocar após 5 minutos)		Rosto 1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Veludo 1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Igreja 1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Margarida 1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Vermelho 1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Sem Pontuação
ATENÇÃO Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2		___/2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						___/1	
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 corretas 0 pontos						___/3	
LINGUAGEM Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []				___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (8 ≤ 11 palavras)						___/1	
ABSTRAÇÃO Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []		trem - bicicleta []		relógio - régua []		___/2	
EVOCAÇÃO TARDIA Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto []	Veludo []	Igreja []	Margarida []	Vermelho []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL Pista de categoria [] Pista de múltipla escolha []							
ORIENTAÇÃO [] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luiza Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL. Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30	

ANEXO H – SUBMISSÃO DE ARTIGO

Neurophysiologie Clinique CORRELATIONS BETWEEN EEG MICROSTATES AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PEOPLE WITH STROKE --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	NEUCLI-D-23-00118
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Stroke; Electroencephalography; microstates; biomarkers; Diagnostic techniques; Brain waves; neurophysiology.
Corresponding Author:	Suellen Marinho Andrade, Ph.D João Pessoa, BRAZIL
First Author:	Letícia Silva
Order of Authors:	Letícia Silva Eloise de Oliveira Lima Alana Mara Inácio de Aquino Vitória Ferreira Calado Rebeca Andrade Laurentino Ana Luísa Vilar Melo Julia Vitória Torres D'arruda Marlon Alexandre de Albuquerque Eliane Araujo de Oliveira Suellen Marinho Andrade
Abstract:	Objectives: Comparing electroencephalogram microstates in people with subacute stroke, chronic stroke, and healthy controls and evaluating potential links with clinical factors. Methods: A cross-sectional, exploratory, and correlational study was conducted, including subacute stroke, chronic stroke, and control groups selected for convenience. EEG was assessed in the eyes open (OA) and eyes closed (OF) condition. The four classical microstates (A, B, C, D) were evaluated in both groups. The stroke groups were evaluated for cognitive aspects (MOCA) and injury severity (NIHSS). ANOVA was used to compare the groups and Spearman's correlation coefficient was used to test the association between the parameters of the microstates and clinical characteristics of the disease, in addition, a regression analysis was also performed. Results: The chronic stroke group presented a lower ExpVar in both conditions (OA and OF), while the control group presented a higher ExpVar. The subacute group showed greater differences in microstate parameters when compared to the other groups. We found significant correlations between microstates and cognitive aspects. Conclusion: Our results suggest that in individuals with stroke, correlations between microstate parameters, especially microstate C, are possibly associated with greater cognitive impairment. Future studies should investigate cross-sectionally and longitudinally the associations of microstates to verify whether they can be used as biomarkers in stroke.
Suggested Reviewers:	Katia Monte Silva monte.silvakk@gmail.com Adriana Bastos Conforto adriana.conforto@gmail.com Nelson Torro Alves nelsontorro@yahoo.com.br
Opposed Reviewers:	

APÊNDICE

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

Código do participante: _____ Data da aplicação: _____

Examinador: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: Feminino () Masculino ()

Telefone: _____

Cuidador/ Acompanhante: _____ e telefone: _____

Etnia (reportado pelo próprio paciente):

1 – Branco () 2 – Pardo () 3 – Preto () 4 – amarelo () 5 – indígena ()

Grau de instrução:

1 - Analfabeto () 2 - Ensino fundamental incompleto ()

3 - Ensino fundamental completo () 4 - Ensino médio incompleto ()

5 - Ensino médio completo () 6 - Superior completo () 7 - Pós-graduação ()

Tempo de estudo (em anos): _____

Renda familiar:

1 – Menos de um salário mínimo () 2 – Um salário mínimo ()

3 – Entre um e dois salários mínimos () 4 – Entre dois e três salários mínimos ()

5 – Entre três e quatro salários mínimos () 6 – Mais de quatro salários mínimos ()

Tipo de AVC: 1 - Isquêmico () 2 – Hemorrágico ()

Nº de AVC's: _____

Tempo de lesão (em meses): _____ Data que ocorreu: ____/____/____

Lado dominante: 1 – Direito () 2 – Esquerdo ()

Área da lesão (analisar na tomografia ou ressonância):

Comorbidades:

1 - Hipertenso () 2 - Diabético ()

3 - Doença cardíaca () 4 - Tabagismo ()

5 - Sedentarismo () 6 - Dislipidemias ()

7 - Uso habitual de drogas ou álcool () 8 - Familiar com AVC ()

Outras: _____

Cirurgias prévias? _____

Medicamentos em uso: _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS

QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS A: Pontue com valores de 1 a 4 (1= ausente; 2= leve; 3= moderado; 4= grave) B: Se presente, está relacionado com a tDCS? (1= nenhum; 2= possivelmente; 3= provavelmente; 4= definitivamente)										
Código do participante: _____										
	__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____	
Dor de cabeça	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dor no pescoço	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dor no couro cabeludo	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Prurido	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Formigamento	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Sensação de queimação	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Vermelhidão na pele	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Sonolência	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
	__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____		__ Sessão __ / __ / __ Hora: ____	
Dor de cabeça	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dor no pescoço	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dor no couro cabeludo	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Prurido	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Formigamento	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Sensação de queimação	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Vermelhidão na pele	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Sonolência	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado (a) Senhor (a),

Esta pesquisa é sobre os efeitos da Estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino de dupla tarefa sobre a atividade cerebral, medida por meio do eletroencefalograma (EEG), em pacientes após acidente vascular cerebral e está sendo desenvolvida pelas pesquisadoras Eloise de Oliveira Lima e Letícia Maria Silva, alunas da pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação da Prof. Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.

Os objetivos do estudo são: Identificar o efeito da ETCC anódica convencional (M1), ETCC anódica de sítio duplo/*dualsite* (M1 + DLPFC) e ETCC simulada associada ao treino de dupla tarefa sobre a atividade cerebral, medida por meio do eletroencefalograma em pacientes após AVC crônico; Investigar o efeito da ETCC anódica convencional (M1), ETCC anódica de sítio duplo/*dualsite* (M1 + DLPFC) e ETCC simulada associada ao treino de dupla tarefa sobre as funções executivas;

Tendo em vista que o AVC continua sendo a principal causa de deficiência a nível mundial a finalidade deste trabalho é contribuir para o conhecimento sobre intervenções capazes de aumentar a recuperação motora dos indivíduos pós-AVC, podendo contribuir não apenas sobre o desempenho motor como também proporcionar benefícios adicionais sobre a reabilitação do AVC em geral e a qualidade de vida dos indivíduos.

Solicitamos a sua colaboração para a realização de uma avaliação inicial para a coleta de dados clínicos e sócio demográficos, que incluem: idade, sexo, etnia, grau de instrução, renda familiar, tipo clínico do AVC, tempo da lesão, local da lesão, lado dominante, história da doença atual (HDA), presença de comorbidades, medicações em uso e características relacionadas ao momento inicial após o AVC. Em seguida serão aplicados os instrumentos de rastreio (escala para avaliar o grau de severidade da lesão - NIHSS e avaliação cognitiva de Montreal (MoCA), seguido dos instrumentos de coleta (Teste Timed up and Go (TUG), Teste de trilhas A e B, Teste de desenho do relógio e o Teste de fluência verbal). Os participantes serão também direcionados a participar da avaliação de um exame de eletroencefalograma, que será realizado antes do início do protocolo de intervenção e serão submetidos à realização de um novo EEG após finalizada cada sessão de intervenção.

Os participantes serão randomicamente alocados em 1 de 3 grupos, e serão submetidos a três dias de intervenção, com um intervalo de 1 dia entre elas. Ao total, os pacientes serão submetidos a três sessões, em dias alternados, excluindo finais de semana. A avaliação clínica e aquisição do EEG serão realizadas pré e pós protocolo de atendimento em cada dia de sessão.

Além disso, solicitamos sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde. Os efeitos colaterais relacionados ao uso da técnica são mínimos, são descritos: vermelhidão, coceira, formigamento, cefaleia, queimação e desconforto. Portanto, a aplicação da ETCC oferece pequenos riscos ao paciente. Diante disso, os pacientes serão informados sobre a possibilidade de sua ocorrência e a eles será dada a liberdade em se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou penalidade.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo

Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considerem necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.



Espaço para
impressão
dactiloscópica

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável

Testemunha

Contato do Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) Eloise de Oliveira Lima.

Endereço (Setor de Trabalho): Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências, Conj. Pres. Castelo Branco III, João Pessoa - PB, 58033-455

Telefone: (83) 3209-8232 ou (83) 986408482

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB

☐ (83) 3216-7791 – E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.