



Ministério da Saúde  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde  
Departamento de Ciência e Tecnologia  
Coordenação-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde  
Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa

PARECER TÉCNICO Nº 110/2023-COPP/CGFPS/DECIT/SECTICS/MS

<b>Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência (Pronas/PCD)</b>	
<b>Instituição:</b> Fundação Faculdade de Medicina	
<b>CNPJ:</b> 56.577.059/0001-00	<b>UF:</b> SP
<b>Título do projeto:</b> Reabilitação no Acidente Vascular Cerebral: Um programa sistematizado e hierarquizado para o Sistema Único De Saúde	
<b>Número Único de Protocolo (NUP):</b> 25000.132551/2023-67	
<b>Período de execução:</b> 36 meses	
<b>Valor solicitado:</b> R\$ 2.120.897,83	
<b>Campo de atuação:</b> <i>Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais.</i>	
<b>Área prioritária:</b> II - desenvolvimento de projetos de pesquisas clínicas, epidemiológicas, experimentais e socioantropológicas, especialmente voltadas: a) aos novos métodos diagnósticos e de tratamento em reabilitação/habilitação às pessoas com deficiência e que sejam custo efetivos;	
<b>Assunto:</b> análise técnica inicial	

1. Trata-se da análise inicial do projeto “Reabilitação no Acidente Vascular Cerebral: Um programa sistematizado e hierarquizado para o Sistema Único De Saúde”, registrado sob o NUP 25000.132551/2023-67, apresentado no âmbito do Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência (Pronas/PCD), pela Fundação Faculdade de Medicina, no valor de R\$ 2.120.897,83 (dois milhões, cento e vinte mil oitocentos e noventa e sete reais e oitenta e três centavos), para execução em 36 meses, conforme anexo LXXXVI à Portaria de Consolidação nº 05, 28 de setembro de 2017.

2. O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte no Brasil e de incapacidade do adulto na América Latina e no mundo. Dentre os tipos de AVC, o isquêmico é o mais incidente, correspondendo a 85% dos casos em nosso país, e a sobrevivência dos pacientes afetados, bem como suas consequências dependem de inúmeros fatores como o tempo decorrente do evento até o atendimento médico do paciente, manejo, região do sistema nervoso afetada, idade e condição de saúde do indivíduo antes do evento. As sequelas advindas do AVC vão além das deficiências motoras, sendo identificadas também alterações no comportamento, domínios de cognição, sensibilidade, visão, linguagem e deglutição. Segundo dados da coorte Flamingham, 26% dos pacientes que sofreram AVC permanecem incapacitados para desenvolverem suas atividades vitais básicas e 50% permanecem com mobilidade reduzida devido à hemiparesia, tudo isso afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores e onera os serviços de saúde. Sabe-se que a maioria dos ganhos da função motora ocorre nos primeiros três meses após o AVC, entretanto, apesar dos grandes avanços no estabelecimento de centros especializados de manejo de pacientes com esta patologia, apenas alguns pacientes agudos com AVC isquêmico recebem tratamentos curativos como a terapia trombolítica e, ainda assim, a continuidade do cuidado, com o devido acompanhamento do paciente após o episódio agudo é raro.

3. A justificativa apresentada para o desenvolvimento do projeto está pautada na necessidade premente do SUS de adotar medidas capazes de reduzir o impacto funcional do AVC e DALYs (disability-adjusted life years) dos pacientes afetados. Apesar do aumento do número de atendimentos de reabilitação já realizados no Sistema Único de Saúde (SUS), o seu início é retardado às fases mais tardias e avançadas, com filas de espera para o seu início. Assim, várias complicações secundárias se instalam, repercutindo em custo adicional tanto à condição de saúde, quanto financeiro ao Sistema. Dessa forma, a conscientização da comunidade médica para o encaminhamento precoce do paciente pós AVC para o início do processo de reabilitação é fundamental. Além disso, a implantação de métodos e estratégias terapêuticas inovadoras, de custo operacional reduzido, instituídas de maneira hierarquizada e sistematizada, podem resultar na maior capacidade de recuperação e ganho de funcionalidade do paciente, assim como evitar e controlar as complicações secundárias, minimizando os impactos financeiros para o SUS.

4. O objetivo geral do projeto é e hierarquizar o tratamento reabilitacional atual do AVC no SUS, por meio da avaliação sistemática e padronizada da pesquisa da sensibilização periférica e central das pessoas com o diagnóstico clínico e radiológico do AVC, associando ao tratamento convencional, a orientação cognitiva, a dessensibilização segmentar com o bloqueio paraespinal ou com o laser e com as ondas de choque radiais e focais e pelo tratamento com a estimulação elétrica funcional. Em casos selecionados, a estimulação por ondas sônicas pode ser empregada, assim como a estimulação elétrica funcional em músculos selecionados. Os objetivos específicos são: (1) identificar a presença das manifestações clínicas da sensibilização espinal segmentar em doentes com AVC isquêmico; (2) avaliar a eficácia da dessensibilização espinal segmentar por meio do laser ou do bloqueio paraespinal, das ondas de choque radiais e focais e da estimulação elétrica funcional; (3) avaliar a capacidade funcional, o nível de atividade física, estado nutricional, bioimpedância, estado psicológico, avaliações biomecânicas, do sono, da qualidade de vida, dor e do limiar de tolerância à pressão pós reabilitação; (4) determinar o genótipo do BDNF (rs6265) e OPRM1 (rs1799971) do paciente e utilizá-los como ferramenta complementar de predição de plasticidade cerebral e à resposta a dor frente às intervenções personalizadas de reabilitação; (5) estabelecer o perfil de ancestralidade genética, e relacioná-lo com os perfis clínicos, laboratoriais, biomecânico, funcional dos pacientes pré e pós-intervenção a fim de elucidar se a mesma pode modular a resposta aos tratamentos de reabilitação e ser considerada um biomarcador; (6) mensurar os níveis séricos da

Neurotrofina BDNF e relacioná-los com os perfis clínicos e genéticos dos pacientes pré e pós-intervenção; (7) relacionar os perfis clínicos, laboratoriais, genéticos e funcionais destes pacientes pré e pós intervenção.

5. Para operacionalizar a pesquisa será realizado um ensaio clínico randomizado controlado. Sessenta pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral, atendidos no Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, que atendam aos critérios de elegibilidade do estudo e que concordem com a participação no projeto através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) serão incluídos e randomizados para um dos grupos de tratamento propostos: grupo 1 (tratamento convencional) e grupo 2 (tratamento convencional associado a procedimentos inovadores que serão indicados de acordo com a necessidade individual de cada paciente). O tratamento reabilitacional será hierarquizado de acordo com a classificação dos participantes da pesquisa pelo seu potencial de recuperação funcional, seguindo os critérios de Stienen *et al.*, 2017, e terá duração de 4 a 6 semanas. Cabe destacar que todos os pacientes receberão orientações quanto aos fatores de risco do AVC e de seu prognóstico. Todos os dados obtidos, inclusive os polimorfismos genéticos e ancestralidade genômica passarão por análise estatística adequada.

6. A análise inicial do projeto foi realizada de acordo com o anexo LXXXVI da Portaria acima referida, tendo sido avaliados: justificativa, objetivos, metodologia, orçamento, cronograma, informações adicionais e anexos.

7. A instituição proponente apresentou a seguinte documentação (SEI 0035932417): a) cópia do ato de credenciamento da instituição ao programa (fl. 2); b) anexo 3 - requerimento de apresentação do projeto (fls. 3-58); b) anexo 4 - declaração de responsabilidade técnica (fl.59); c) anexo 5 - declaração de capacidade técnico-operativa (fl. 60); d) anexo 7 - formulário de informações complementares para propostas que preveem a aquisição de equipamentos e materiais permanentes (fls.61-62); e) anuência do gestor local de saúde (fls. 63-64); f) declaração de comprometimento de submissão do projeto à apreciação do comitê de ética e regulação sanitária (fl. 65); g) anexo 6 - demonstrativo da projeção das despesas (SEI 0035932545); h) detalhamento das rubricas orçamentárias (SEI 0035932545); e l) cotações orçamentárias, cartas de exclusividade e contratos de prestação de serviços (fls. 66-381), em conformidade com os termos do art. 26 do Anexo LVVXI à Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017.

8. Buscando sanar dúvidas referentes à proposta submetida relacionadas tanto a metodologia quanto ao orçamento, bem como solicitar documentos adicionais, foi realizada uma diligência (SEI 0036803356). Todas as questões foram elucidadas pela instituição, conforme preconizado no § 1º do art. 48 da Portaria supracitada (SEI 0036803428; 0036803461; 0036803500 e 0036803563).

9. Para subsidiar a análise de mérito e relevância realizada pela área técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (Decit/SECTICS/MS), a proposta foi enviada para avaliação externa por consultor *ad hoc*. O consultor atuou de modo independente e voluntário, assinando termos de confidencialidade e ausência de conflito de interesses. A partir desta avaliação foi considerado que o projeto é meritório, relevante e inovador. O embasamento científico está adequado e a justificativa é pertinente. Os sete objetivos específicos são coerentes com o objetivo geral e com os resultados esperados, e a metodologia e cronograma estão adequados para a proposta. O consultor destaca ainda que caso a hipótese de que a otimização da reabilitação melhora indicadores de capacidade funcional e de qualidade de vida dos pacientes tratados se confirme, certamente terá como consequência a incorporação de algumas das estratégias na política de atenção aos futuros pacientes do SUS. O protocolo proposto poderá representar avanço importante para a recuperação e o bem-estar dos pacientes afetados, bem como para a eficiência das práticas de saúde no SUS

10. O orçamento informado pela instituição apresentou as despesas e as categorias dos gastos, conforme preconiza o art. 27 da Portaria supracitada. Na presente proposta foi solicitado um total de R\$ 2.120.897,83 (SEI 0035932545) e este valor foi alterado pela instituição para R\$ 2.105.953,01, após diligência (SEI 0036803563). A partir do detalhamento orçamentário do projeto, foi possível identificar a composição dos itens:

a) Em “Serviços de terceiros - PJ” foi solicitado o montante de R\$ 108.035,66. Nesta rubrica, a instituição solicitou os seguintes itens: 1) 60 Exames de Ressonância Magnética do Crânio (R\$ 38.160,00); 2) Impressão gráfica de Cartilha de orientação ao paciente – 100 unidades (R\$ 5.400,00); 3) Transporte para os pacientes do projeto que apresentam dificuldade de locomoção (R\$ 15.525,00); e 4) Publicações de Artigos Científicos em periódicos científicos de seletiva política editorial nacionais e internacionais (R\$ 48.950,66). Dado a natureza dos itens 3 e 4, estes foram realocados para a rubrica “Outros”. Desse modo, o valor total ajustado da rubrica é R\$ 43.560,00.

b) A instituição solicitou um total de R\$ 512.116,20 para a rubrica “Bolsas”. Os valores se referem à contratação de 5 profissionais, sendo 1 Coordenador Técnico Científico, 02 monitores de pesquisa e 2 graduandos com bolsas de treinamento técnico I. Foram apresentadas as descrições de atuação de cada profissional e detalhamento, bem como as referências de valores (SEI 0036803428, 0036803563). Em relação aos monitores de pesquisa, o valor mensal apresentado foi de R\$ 4.667,93, o que não reflete os valores observados na tabela de referência, sendo assim tal valor foi ajustado para R\$ 4.100,00 ao mês, conforme referência encaminhada pela instituição. Desse modo, o valor da rubrica foi atualizado para R\$ 422.025,60.

c) Sobre “Auditoria”, a instituição apresentou as 03 cotações do serviço, estando em de acordo com a Portaria supracitada. Foi solicitada a contratação em 3 momentos, com valor unitário de R\$6.243,56, totalizando R\$18.730,68.

d) Para a rubrica “Materiais de Consumo” a instituição solicitou R\$ 243.236,73. Esta solicitação engloba insumos para extração e quantificação de DNA (R\$ 193.907,25), insumos para coleta de material para análise de ancestralidade genética autossômica (R\$ 2.200,00), órteses dinâmicas anti-equino e acessórios (R\$ 4.026,28), eletrodos autoadesivos (R\$ 10.780,00) e suplementos alimentares (R\$ 32.323,20).

e) A rubrica “Outros” abrange itens listados pela instituição em outras rubricas, porém, devido a sua natureza, foram realocados nessa rubrica. Portanto, nessa categoria, estão previstos os seguintes gastos: despesas com Licença Office (R\$ 1.381,00), Publicações de Artigos Científicos em periódicos internacionais (R\$ 48.950,66) e 3) Transporte para os pacientes do projeto que apresentam dificuldade de locomoção (R\$ 15.525,00), totalizando R\$ 68.855,66.

f) Em “Equipamentos e Materiais Permanentes” a instituição solicitou o montante de R\$ 1.209.264,46. Foram solicitados os seguintes equipamentos: 1) Equipamento bioimpedância para análise de composição corporal de pacientes acamados (R\$ 97.600,00); 2) 2 unidades de ultrassom portátil para tablet ou celular para rastreamento e seguimento de lesões musculoesqueléticas e procedimentos guiados por imagem (R\$ 78.000,00); 3) 20 Actígrafos para medir o sono e o ritmo circadiano dos participantes (R\$ 42.260,60); 4) 2 unidades do RECARE Plus - sistema de ativação e monitorização neuromuscular (R\$ 182.360,00); 5) 1 ultrassom portátil para auxiliar a caracterização e mensuração muscular (R\$ 99.999,00); 6) 5 algômetros para obter dados precisos da dor à pressão (R\$ 4.495,00); e, 7) 1 Kit analisador genético – *SeqStudio Flex Series* – que permitirá a determinação do genótipo do BDNF dos pacientes acometidos pelo AVC (R\$ 704.546,86). Com relação ao item 2, a cotação escolhida não se configura como a opção mais econômica. Portanto, foi selecionada a cotação de menor valor, com o intuito de assegurar a eficiência na utilização dos recursos públicos, representando um custo total de R\$62.326,72. Desse modo, o valor ajustado previsto para a rubrica é R\$ 1.193.588,18.

g) O valor apresentado para a rubrica “Equipamentos de informática” foi de R\$ 13.192,28 e se refere a compra de 2 notebooks (R\$ 9.134,60) e 3 tablets (R\$ 4.057,68) para a gestão de dados do projeto e leitura dos exames clínicos.

11. O orçamento total solicitado no projeto está detalhado no quadro abaixo:

Descrição	ORÇAMENTO SOLICITADO INICIAL (R\$)	ORÇAMENTO SOLICITADO PÓS DILIGÊNCIA (R\$)	ORÇAMENTO APROVADO (R\$)	% SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJETO
<b>DESPESA DE CUSTEIO</b>	<b>897.064,09</b>	<b>882.119,27</b>	<b>796.408,67</b>	<b>39,76%</b>
Serviço de Terceiros - PJ	142.182,89	108.035,66	43.560,00	2,17%
Bolsas	490.141,80	512.116,20	422.025,60	21,07%
Auditoria	18.730,68	18.730,68	18.730,68	0,94%
Material de Consumo	246.008,73	243.236,73	243.236,73	12,14%
Outros (Submissão de Artigo)		-	68.855,66	3,44%
<b>DESPESA DE CAPITAL</b>	<b>1.223.833,74</b>	<b>1.223.833,74</b>	<b>1.206.780,46</b>	<b>60,24%</b>
Equipamentos e Materiais Permanentes	1.209.261,46	1.209.261,46	1.193.588,18	59,58%
Equipamentos de Informática	13.192,28	13.192,28	13.192,28	0,66%
Imobilizado Intangível (Licença Office)	1.380,00	1.380,00	-	0,00%
<b>PREVISÃO TOTAL</b>	<b>2.120.897,83</b>	<b>2.105.953,01</b>	<b>2.003.189,13</b>	<b>100,00%</b>

12. O orçamento apresentado está de acordo com o escopo do projeto e os parâmetros de apresentação do orçamento foram baseados em valores de mercado, mediante a apresentação de 03 cotações, com a escolha do menor preço, e carta de exclusividade acompanhada da justificativa para a escolha da marca ou fornecedor apresentado (SEI 0036803563 e 0036803428). Por fim, nos documentos enviados em resposta à diligência foi identificada discrepância entre o valor final previsto para o projeto e a somatória do valor do plano de atividades. Cabe à instituição apresentar versão do plano de trabalho com todos os valores coincidentes, de acordo com o orçamento aprovado neste parecer.

13. No que tange à destinação dos equipamentos adquiridos durante o projeto, a instituição deverá seguir o que determina o art. 38 do Anexo LXXXVI da Portaria de Consolidação n° 05/GM/2017.

14. Conforme preconizado no art. 82, 86 e 87 do Anexo LXXXVI da Portaria supracitada, qualquer alteração no plano de trabalho deve ser submetida à apreciação do órgão do Ministério da Saúde competente. Destaca-se ainda que o uso de rendimentos, decorrentes da aplicação dos recursos do projeto em mercado financeiro, também está sujeito às mesmas condições de prestação de contas exigidas para os recursos incentivados.

15. Cabe salientar que as faturas, recibos, notas fiscais, cheques emitidos e quaisquer outros documentos abrangidos por este artigo deverão conter a discriminação dos serviços contratados e dos produtos adquiridos, o NUP e o nome do projeto, conforme preconiza § 1º do art. 95 do Anexo LXXXVI da Portaria que regulamenta o Programa.

16. Observa-se que o objeto do projeto é condizente com a expertise do grupo de pesquisa e está em consonância com as linhas de cuidado prioritárias ao SUS e com a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS). No entanto, vale destacar que a instituição deve atentar aos critérios de economicidade e o uso racional de recursos públicos e isso deve estar comprovado na submissão dos relatórios de prestação de contas. Além disso, o projeto deverá ser executado seguindo o preconizado nas Resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e nas demais legislações vigentes relacionadas às exigências éticas e sanitárias em pesquisa, quando aplicável.

17. Ante o exposto, o Departamento de Ciência e Tecnologia recomenda a **APROVAÇÃO** do projeto "Reabilitação no Acidente Vascular Cerebral: Um programa sistematizado e hierarquizado para o Sistema Único De Saúde", no valor de R\$ **2.003.189,13**, baseado nos termos dispostos na legislação vigente.

É o parecer.

SILVIA TAVEIRA ELIAS  
Consultora Técnica Científica  
COPP

NADINE GIULLIA LENA  
Consultora Técnica Financeira  
COPP

De acordo. À Diretora para conhecimento e acolhimento do presente parecer.

LUCIANA HENTZY MORAES  
Coordenadora de Gestão de Programas de Pesquisa  
COPP

SAMANTHA LEMOS TURTE-CAVADINHA  
Coordenadora-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde  
CGFPS

De acordo. Ao Secretário para conhecimento e aprovação do presente parecer.

ANA MARIA CAETANO DE FARIA  
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia  
DECIT

De acordo. Encaminhe-se ao Departamento de Cooperação Técnica e Desenvolvimento em Saúde - DECOOP/SE, para conhecimento e providências decorrentes.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA  
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Ana Maria Caetano de Faria, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 01/11/2023, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samantha Lemos Turte-Cavadinha, Coordenador(a)-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde**, em 01/11/2023, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Hentzy Moraes, Coordenador(a) de Gestão de Programas de Pesquisa**, em 01/11/2023, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadine Giullia Lena, Consultor(a) Técnico(a)**, em 01/11/2023, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvia Taveira Elias, Consultor(a) Técnico(a)**, em 01/11/2023, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Grabois Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde**, em 01/11/2023, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0037013446** e o código CRC **0876DDD2**.

APRESENTAÇÃO DE PROJETOS REFERENTES AO PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO DA SAÚDE  
DA PESSOA COM DEFICIÊNCIA (PRONAS/PCD)

**A – INFORMAÇÕES DA INSTITUIÇÃO**

Programa: <input type="checkbox"/> PRONON <input checked="" type="checkbox"/> PRONAS/PCD		Portaria de credenciamento: nº e data Portaria nº 550 de 24 de junho de 2016
<b>Razão Social:</b> Fundação Faculdade de Medicina		
<b>CNPJ:</b> 56.577.059/0001-00		
<b>Endereço:</b> Av. Rebouças, nº 381		
<b>Bairro:</b> Jardim Paulista	<b>Município:</b> São Paulo	<b>UF:</b> SP
<b>CEP:</b> 05401-000	<b>Fone:</b> (11) 3016-4949	<b>Fax:</b> (11) 3016-4953
<b>E-mail:</b> <a href="mailto:ffm@ffm.br">ffm@ffm.br</a>		<b>CNES:</b> 2078015
<b>Dirigente:</b> Dr. Arnaldo Hossepian Salles Lima Junior – Diretor Presidente		

**B – DO PROJETO**

O projeto congrega o conjunto mínimo de conceitos e instrumentos de gerenciamento, imprescindíveis para o monitoramento, avaliação e prestação de contas da execução físico-financeira.

**B.1 - INFORMAÇÕES GERAIS DO PROJETO**

**2.1 Título do Projeto:** Reabilitação no Acidente Vascular Cerebral: Um programa sistematizado e hierarquizado para o Sistema Único De Saúde.

**2.2 Valor total do Projeto:** R\$ 2.120.897,83

**2.3 Prazo de execução (em meses):** 36 meses

**B.2 – DA(S) AÇÕES E SERVIÇOS DE ONCOLOGIA E REABILITAÇÃO**

<input type="checkbox"/> Prestação de serviços médico-assistenciais;	<input checked="" type="checkbox"/> Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais.
<input type="checkbox"/> Formação, treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos em todos os níveis;	

**B.4 – ÁREA(S) PRIORITÁRIA(S) DO PRONAS/PCD**

*III - desenvolvimento de projetos de pesquisas clínicas, epidemiológicas, experimentais e socioantropológicas, especialmente voltadas:*

*a) aos novos métodos diagnósticos e de tratamento em reabilitação/habilitação às pessoas com deficiência e que sejam custo efetivos;*

## **B.6 - INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS DO PROJETO DE PESQUISA**

### **Descrição do projeto:**

#### **a) Informações gerais do projeto:**

##### **a.1) Título do projeto:**

Reabilitação no Acidente Vascular Cerebral: Um programa sistematizado e hierarquizado para o Sistema Único De Saúde.

##### **a.2) Pesquisador principal, com a identificação do nome, telefone e e-mail:**

Nome: Marta Imamura

E-mail: marta.imamura@fm.usp.br

Telefone: (11) 5180-7800

##### **a.3) Valor total do projeto:**

R\$ 2.120.897,83

##### **a.4) Período de execução:**

36 meses

#### **b) Informações específicas do projeto:**

##### **I. Introdução**

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte no Brasil (Schmidt *et al.*, 2011) e a principal causa de incapacidade do adulto na América Latina e no mundo (Bonita *et al.*, 2004; Lavados *et al.*, 2007). De acordo com dados da Carga Global de Doenças (GBD), entre os anos de 1990 e 2019, o número absoluto de casos novos de AVC aumentou 70% (67,0-73,0) e sua prevalência subiu 85,0% (83,0-88,0) (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Além da projeção do aumento desses números devido ao envelhecimento da população mundial, infelizmente, as taxas de prevalência e de incidência também aumentaram em 22,0% (21,0-24,0) e em 15,0% (12,0-18,0) nas pessoas com menos de 70 anos de idade (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Ressalta-se ainda que as populações dos países de baixa renda são as mais acometidas pelo AVC (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021), resultando em elevado número de mortes, quando comparado aos países desenvolvidos (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

O AVC isquêmico constituiu 62,4% de todos os acidentes vasculares cerebrais incidentes em 2019

(7,63 milhões [6,57–8,96]), enquanto a hemorragia intracerebral ocorreu em 27,9% (3,41 milhões [2,97–3,91]) e a hemorragia subaracnóidea em apenas 9,7% (1,18 milhões [1,01–1,39])(GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). No Brasil, o AVC isquêmico correspondeu a 85% dos casos (Ministério da Saúde, 2020). A sobrevivência dos pacientes com AVC isquêmico, bem como suas consequências dependem do tempo decorrente do evento até o atendimento médico do paciente, do seu manejo, da região do sistema nervoso afetada, da idade e da condição de saúde do indivíduo antes do evento e isso pode variar em cada caso (Buntin *et al.*, 2010).

Dentre os indivíduos que sobrevivem após o AVC, as deficiências motoras são acompanhadas de distúrbios do comportamento, abrangendo os domínios de cognição, sensibilidade, visão, linguagem e deglutição (Cassidy e Cramer, 2017a). De acordo com a coorte Flamingham, que avaliou 795.000 casos, 26% dos pacientes permanecem incapacitados para desenvolverem suas atividades vitais básicas e 50% permanecem com mobilidade reduzida devido à hemiparesia (Kelly-Hayes *et al.*, 2003). Essas consequências comprometem de 3 a 4% dos gastos com saúde nos países ocidentais (Struijs *et al.*, 2006). Nos Estados Unidos, o custo médio estimado com cuidados médicos, de reabilitação e de seguimento de pacientes com AVC é de U\$140 mil dólares por paciente (Katan e Luft, 2018). Já na União Europeia, juntamente com Finlândia, Noruega e Suíça o custo foi de 26,6 bilhões de euros só no ano de 2010 (Katan e Luft, 2018). Por outro lado, nos países em desenvolvimento, o impacto econômico dos cuidados com os pacientes que tiveram AVC e suas consequências ainda não foi estimado (Katan e Luft, 2018). Além dos custos diretos com a saúde, a recuperação da funcionalidade motora é fator importante para a independência após um episódio de AVC.

Apesar dos grandes avanços no estabelecimento de centros especializados de manejo de pacientes com AVC, apenas alguns pacientes agudos com AVC isquêmico, recebem tratamentos curativos, como, por exemplo, a terapia trombolítica (Winstein *et al.*, 2016). Entretanto, mesmo após o procedimento trombolítico, de alto custo operacional para o Sistema Único de Saúde, de maneira geral, pode não haver a continuidade do cuidado, com o devido acompanhamento do paciente após o episódio agudo (Nair, Wagner e Buck, 2023). De acordo com Cassidy & Cramer (Cassidy e Cramer, 2017b), a maioria dos ganhos da função motora ocorre nos primeiros três meses após o AVC. Importante destacar a possibilidade de identificar, já nas 72 horas após o episódio agudo, quais serão estes pacientes, com o potencial de recuperação funcional completa ou notória (Stiener *et al.*, 2012). Este tipo de avaliação faz-se relevante, pois estes pacientes poderiam receber a continuidade de seu cuidado na própria

comunidade. Especificamente para estes pacientes com potencial de melhora funcional espontânea, as orientações educacionais de custo operacional reduzido associados ao monitoramento remoto permitiriam garantir a ocorrência do re-estabelecimento do estado funcional e motor independente. Além do mais, o uso de algoritmos preditores clínicos podem reduzir o tempo de permanência nos serviços de saúde, sem detrimento dos desfechos funcionais (Stiener et al., 2012). Além da melhora motora, outros domínios da funcionalidade também estão comprometidos em pacientes com AVC isquêmico. Sabe-se, por exemplo, que a recuperação da negligência e da orientação visuoespacial ocorre de cinco a seis meses após o episódio agudo (Cassidy e Cramer, 2017b). Os ganhos na cognição, memória e função da linguagem podem demorar meses até anos após o episódio agudo do AVC (Cassidy e Cramer, 2017b), daí a importância de seu monitoramento remoto na atenção primária e na comunidade.

Já os pacientes com o prognóstico de recuperação funcional limitada, podem beneficiar-se de um cuidado de reabilitação precoce. Nestes casos o principal objetivo é a manutenção das funções fisiológicas musculares, do sistema nervoso não afetado pelo AVC e principalmente na prevenção da instalação de complicações secundárias que tanto oneram o Sistema Único de Saúde. Infelizmente, em nosso meio, ainda que o ganho funcional seja possível após o AVC, poucos destes pacientes são diretamente encaminhados para a reabilitação de qualidade, que garanta a aquisição do potencial máximo de funcionalidade possível. Evitar a instalação de sequelas sabidamente conhecidas, como a espasticidade, o ombro doloroso do hemiplégico, assim como a prevenção da sarcopenia e dos distúrbios cognitivos podem reduzir parte importante dos custos tão elevados do cuidado destes pacientes. O conhecimento do efeito da contenção induzida do membro contralateral não acometido, por exemplo, também constitui estratégia com custos operacionais compatíveis, que pode ser incorporada ao manejo de alguns dos pacientes (Wolf et al., 2006). Interessante ressaltar que apenas duas semanas desta intervenção, administradas tanto entre três a nove meses após o episódio agudo, quanto 15 a 21 meses após, mantém os ganhos obtidos na função motora até 24 meses após esta curta intervenção de reabilitação (Wolf et al., 2010).

Infelizmente, nem todos os pacientes com AVC isquêmico são elegíveis para a modalidade terapêutica de contenção induzida do movimento (Wolf et al., 2006). Até mesmo os profissionais de saúde mais experientes têm dificuldade em prever, de modo acurado os desfechos funcionais de seus pacientes (Nijland et al., 2013). Ser capaz de prever desfechos funcionais motores permitiria um planejamento de alta hospitalar mais eficiente, o conteúdo mais individualizado dos programas de

reabilitação com objetivos e metas realísticas. Outra grande vantagem é a alocação de recursos, tanto de infraestrutura quanto humanos, tanto para o Sistema Único de Saúde quanto para os pacientes. Deste modo, tem havido um interesse crescente no uso de biomarcadores capazes de prever o potencial de recuperação motora de pacientes com AVC (Stinear et al., 2012; Burke, Cramer, 2013; Kim, Wistein, 2016, Stinear et al., 2017). Algoritmos preditores de desfechos funcionais motores, baseados em biomarcadores mostraram-se eficientes, mais precisos e acessíveis aos clínicos do que modelos que exigiam informações derivadas de parâmetros neurofisiológicos como a estimulação magnética transcraniana (TMS) e técnicas específicas de imagens de ressonância magnética (Steiner et al., 2012). Incluir a idade dos pacientes ao modelo, além de outras variáveis clínicas foi capaz de reduzir o número de exames de TMS e ressonância magnética de peso ponderado, com taxas maiores de predições corretas (Steiner et al., 2017).

Além da idade e do sexo, os fatores genéticos são fatores não modificáveis do AVC. O melhor entendimento dos fatores genéticos que podem modificar a resposta motora ainda é pouco explorado em nosso país (Aljuhni *et al.*, 2021). Assim, é relevante conhecer os principais fatores genéticos que podem impactar os desfechos na funcionalidade após programa de reabilitação de qualidade. Considerando que a população brasileira tem características genéticas, culturais e étnicas distintas e peculiares, dados sobre a ancestralidade de nossos pacientes podem trazer informações ainda não descritas na literatura (Malik et al., 2018).

Outro ponto que chama a atenção no manejo do paciente acometido pelo AVC é a grande heterogeneidade de resultados com os protocolos de reabilitação aplicados atualmente (Cramer et al., 2012). Esses achados sugerem que fatores inatos, não avaliados de rotina, como por exemplo, polimorfismos genéticos contribuam para a resposta ao tratamento de reabilitação. Já encontramos, por exemplo, que em pacientes com osteoartrite de joelho, a identificação da presença do polimorfismo A118G (rs1799971) no gene OPRM1 estava associada com uma menor resposta ao programa de reabilitação (Gonçalves et al., 2023). Da mesma maneira, pacientes com polimorfismos no *gene Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) também tiveram pior resposta ao programa de reabilitação (Gonçalves et al., 2023).

A concomitância com a sarcopenia primária (relacionada ao sedentarismo e envelhecimento não ativo) ou secundária ao imobilismo prolongado pela internação ou pela paralisia (Cruz-Jentoft et al., 2019), amplifica a incapacidade do paciente com hemiplegia por AVC, contribuindo para a

heterogeneidade dos grupos. Desta forma, identificar a presença da sarcopenia no fenótipo da incapacidade, é importante para direcionar ações que permitam a reabilitação centrada na pessoa.

O fator neurotrófico derivado do cérebro, codificado pelo gene *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), apresenta grande relevância na neuroplasticidade cerebral. Estudos apontam que os níveis de BDNF influenciam o reparo neuronal e a modulação de sinapses na recuperação pós-AVC (Karantali et al., 2021), o processo de memória e aprendizagem (Cappoli et al., 2020), além de ser essencial para o processo de plasticidade e reabilitação desses pacientes (Mang et al., 2013; Wang et al. (2016). A presença de variação no gene BDNF (rs6265) está diretamente associada às diferenças dos níveis cerebrais e séricos dessa proteína, uma vez que indivíduos com pelo menos um alelo mutado apresentam 25% menos BDNF em seus tecidos (Mang et al., 2013) e pior resposta aos tratamentos de reabilitação (Math et al., 2019).

A presença de variações no gene que codifica o receptor mu opioide (OPRM1) também pode modificar a resposta ao tratamento de reabilitação dos pacientes com AVC, uma vez que a apresentação do ombro doloroso do hemiplégico é um sintoma muito comum nesses pacientes. O receptor mu opioide é responsável pela ligação e resposta às substâncias opióides endógenas e exógenas no cérebro e consequente diminuição da dor (Lötsch et al., 2002). Entretanto, a presença do polimorfismo A118G (rs1799971) no gene OPRM1 foi descrita como associada à diminuição da modulação da dor em indivíduos que apresentavam o alelo variante (Tour et al., 2022) comparados aos que não apresentam a mutação. O estudo desenvolvido por Gonçalves e colaboradores (2023) também descreveu a mesma variante gênica como associada à resposta ao protocolo de reabilitação em pacientes com osteoartrose de joelho (OA), uma vez que os indivíduos portadores do alelo polimórfico apresentaram pouca melhora da dor e menor alteração de medidas de inibição cortical após a reabilitação (Gonçalves et al., 2023).

Além disso, a ancestralidade genética também pode ser um fator importante e preditor da resposta ao processo de reabilitação do paciente que sofreu o AVC, uma vez que a ancestralidade está diretamente associada aos tipos, frequência e gravidade do acidente vascular cerebral. De acordo com Mishra e colaboradores (2022), a frequência de AVC de pequenos vasos e do tipo hemorrágico é consideravelmente maior em populações asiáticas e africanas em comparação às populações europeias (Mishra et al., 2022). Por outro lado, a maioria das alterações genéticas de risco para o AVC isquêmico foram identificadas principalmente em populações de ascendência europeia (Misha et al., 2022). Entretanto, ainda não existem estudos que avaliem a ancestralidade e as sequelas e resposta ao

tratamento de reabilitação.

Assim, o melhor entendimento da influência de fatores genéticos e ancestralidade genômica inerentes de cada indivíduo permitirá desenvolver o melhor protocolo individualizado do paciente visando otimizar a reabilitação funcional do indivíduo, com baixos custos.

Além de todas as considerações quanto à identificação de fatores preditores de interesse, sabe-se que a reabilitação eficaz do paciente após o AVC continua sendo uma parte crucial em sua linha de cuidado. Infelizmente, ainda há várias lacunas na reabilitação desses pacientes, decorrentes de tratamentos reportados por estudos com poucas evidências científicas, desenvolvidos com amostras reduzidas, cujos resultados nem sempre são reproduzíveis (Langhorne, Baylan e Trialists, 2017). Apesar de tentativas pontuais de tratamento de condições comuns do paciente após o AVC, nem sempre eficazes, ainda existem demandas não atendidas desse paciente em outras áreas, como reintegração social, qualidade de vida relacionada à saúde, manutenção da atividade física e autoeficácia (ou seja, a confiança na capacidade própria de realizar determinado comportamento) (Ramos-Lima *et al.*, 2018).

A maior sobrevivência das pessoas com hemiplegia por AVC no contexto da dependência funcional de terceiros se torna um desafio à saúde, ao Sistema Único de Saúde e à nossa sociedade. A celebração do envelhecimento populacional cede espaço para preocupações sobre a alocação de recursos humanos e financeiros para minimizar as necessidades não atendidas desta população que vive mais, mas com sequelas das doenças não comunicáveis. Assim, a abordagem racional da pessoa com hemiplegia não se restringe apenas ao tratamento de sinais e sintomas, como a espasticidade, a dor e a deformidade articular. Essa abordagem deve prover estratégias de como recuperar as pessoas dos déficits e otimizar a funcionalidade para que possam se manter produtivas e independentes pelo maior tempo possível para não as expor a realidade da exclusão social e abandono.

Neste contexto, faz-se necessário investigar outras abordagens terapêuticas a fim de estabelecer o melhor protocolo individualizado do paciente visando otimizar a reabilitação funcional do indivíduo, com baixos custos. Idealmente, a prestação de serviços de reabilitação envolve a atuação de uma equipe multidisciplinar composta por profissionais de saúde com formação em medicina física e reabilitação, neurologia, enfermagem de reabilitação, terapia ocupacional, fisioterapia e fonoaudiologia. Além disso, outros profissionais de saúde, como assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos, psiquiatras e conselheiros, desempenham um papel fundamental nesse processo. Durante a fase de internação aguda, os cuidados de saúde priorizam a estabilização do paciente, a administração de tratamentos para o AVC

agudo, bem como o início de medidas profiláticas e preventivas (Mead *et al.*, 2023). Embora as terapias de reabilitação (terapia ocupacional, fisioterapia e fonoaudiologia) geralmente não sejam consideradas a prioridade inicial, evidências indicam fortemente que iniciar a reabilitação assim que o paciente estiver pronto e apto a tolerá-la traz benefícios significativos. Ressaltamos a importância da reabilitação do paciente de modo individualizado e personalizado de acordo com as suas características genéticas e de saúde global.

Sabe-se que os cinco principais fatores de risco para AVC são a pressão arterial sistólica elevada, alto índice de massa corporal, glicose plasmática de jejum elevada, poluição por material particulado ambiente e tabagismo (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Além desses principais, destacamos as doenças cardiovasculares, a fibrilação atrial, o estresse emocional, o alto consumo de carnes vermelhas, a renda familiar, a relação cintura quadril, o sedentarismo e o baixo consumo de vegetais (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Todos estes importantes fatores de risco do AVC são modificáveis. Assim, estratégias profiláticas (preventivas) eficazes e simples podem ser rapidamente implementadas na atenção primária, por meio de programas educacionais colaborativos (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

Além das medidas preventivas para redução de recidivas nos casos já acometidos pelo AVC, sabe-se da importância que teve o manejo emergencial e de urgência destes pacientes. O ritmo de perda de circuitos neuronais é relevante, com perda de 1,9 milhão de neurônios a cada minuto em que o AVC não é tratado (Saver, 2006). Em cada episódio de AVC há a perda estimada de 1,2 bilhões de neurônios; de 8,3 bilhões de sinapses; de 7.140km de fibras mielínicas, com 36 anos de aceleração no envelhecimento (Saver, 2006). Essas taxas podem ser variáveis e a distribuição da perda neuronal assim como a sua progressão, pode ocorrer de modo mais lento ou rápido (Desai *et al.*, 2019). Estas informações são relevantes na medida que o substrato biológico residual da lesão isquêmica ajuda na definição das melhores estratégias de reabilitação, sejam visando a recuperação da função ou a sua compensação com produtos e tecnologia assistiva. Cabe lembrar ainda que o potencial e a capacidade natural de recuperação do cérebro podem ser impactados na presença de danos adicionais e de complicações secundárias.

Este projeto propõe-se a realizar abordagens de reabilitação inovadoras e eficazes, de custos operacionais compatíveis, reunindo diferentes áreas do conhecimento, proporcionando um tratamento personalizado. Nosso objetivo é o de investigar o efeito de medidas de diagnóstico e tratamento

instituídos de modo precoce, sistematizado e hierarquizado, de acordo com o potencial de recuperação funcional dos pacientes acometidos, além de manter o mais possível, a integridade das estruturas remanescentes, não acometidas primariamente pelo episódio agudo isquêmico cerebral. Assim, os sobreviventes do AVC e seus familiares poderão desfrutar do mais alto nível de saúde possível, aumentar o acesso a pacientes, reduzindo filas de atendimento e maior independência funcional. Avaliaremos ainda fatores genéticos e da ancestralidade implicados na resposta terapêutica da reabilitação, além de reduzir o impacto de complicações secundárias que constituem causas adicionais de incapacidade funcional. Dentre elas destacamos a dor no ombro hemiplégico, a espasticidade, e a sarcopenia na pessoa com AVC.

A dor no ombro hemiplégico é um sintoma comum e de difícil controle clínico. Trata-se de um fenômeno complexo que envolve vários mecanismos etiopatológicos. Meta-análise recente evidenciou que a associação de outras técnicas reabilitativas é superior ao tratamento convencional isolado (de Sire et al., 2022). A neuromioterapia segmentar, ou dessensibilização espinal é procedimento simples e de custo operacional reduzido, que apresentou efeito superior ao do tratamento convencional sem a neuromioterapia segmentar em pacientes com AVC isquêmico e hemorrágico (Ratmansky et al., 2012). O bloqueio do nervo supraescapular no membro superior parético guiado por ultrassonografia reduz a dor e a incapacidade nestes pacientes (Smith et al., 2021). Apesar de sua segurança e de custo operacional reduzido, ambos procedimentos ainda não são realizados de rotina em nosso meio.

A espasticidade também é complicação frequente nestes pacientes. A primeira abordagem no manejo da espasticidade é a remoção de fatores desencadeantes como a dor, a presença de infecção, dentre outros. Já evidenciamos a presença de sensibilização espinal em paciente com esclerose múltipla (De Blasiis et al., 2022). Foi interessante relatar que apenas o manejo deste componente da sensibilização espinal permitiu a redução da espasticidade, além da melhora funcional detectada em laboratório do movimento (De Blasiis et al., 2022). A presença da sensibilização espinal segmentar ainda não foi bem documentada em nossos pacientes com AVC. Nos casos em que a sensibilização espinal segmentar for diagnosticada, estratégias de dessensibilização segmentar, como as já descritas em pacientes com AVC isquêmico e hemorrágico (Ratmansky et al., 2012) podem ser empregadas, por sua segurança e custo operacional reduzido.

Outro procedimento com potencial capaz de promover a dessensibilização segmentar é o LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*). Basicamente um fóton, ao interagir com um

átomo excitado, produz outro fóton de igual comprimento de onda (cor), mesma oscilação de fase (coerência) e mesma direção (colimação). Este processo, repetido várias vezes, produz um feixe de luz intensa, de comprimento de onda único e unidirecional. O LASER de alta intensidade (laser de alta potência ou laser cirúrgico) tem o intuito principal é vaporizar os tecidos de modo a produzir o mínimo de dano aos tecidos adjacentes. Atua no nível celular e molecular produzindo o chamado efeito fotoquímico, reações que estimulam ou inibem a atividade celular. A fotobiomodulação (FBM) é o mecanismo pelo qual a radiação óptica ionizante no espectro visível ou invisível é absorvida por cromóforos endógenos para viabilizar eventos fotofísicos e fotoquímicos em várias escalas biológicas sem desencadear dano térmico. Assim, o efeito do laser se daria pela excitação de cromóforos dentro e na membrana das mitocôndrias com maior produção de ATP via citocromo C oxidase e redução de espécies reativas de oxigênio (ERO) e outras substâncias danosas ao músculo. Nas células nucleadas a citocromo C oxidase é a enzima terminal da cadeia respiratória que media a transferência de elétrons do citocromo C para o oxigênio molecular. O ferrocitocromo C é oxidado, reduzindo o oxigênio e os prótons são bombeados da matriz mitocondrial para o citosol. A energia livre resultante desta reação de redox é convertida em potencial eletroquímico através da membrana interna da mitocôndria, o que resulta em produção de ATP. A aplicação de LASER na hemiplegia por AVC pode, juntamente com técnicas de reabilitação, contribuir para o ganho de força e controle da espasticidade, repercutindo na funcionalidade. Apesar do efeito ainda não estudado em pacientes com sensibilização espinal segmentar, é procedimento de rápida aplicação, seguro e com custo operacional compatível.

Uma estratégia terapêutica aplicada para reduzir a espasticidade, mas principalmente para restaurar as funções motoras perdidas dos membros superiores no AVC é a onda de choque extracorpórea radial (Kim et al., 2016; Li et al., 2016; Wu et al., 2018; Guo et al., 2019; Lee et al., 2019). As ondas de choque extracorpóreas radiais (rESWT) podem ser definidas como pulsos acústicos únicos caracterizados por alto pico de pressão (que pode exceder 10 MPa), rápido aumento de pressão (<1 ms), curta duração (aproximadamente 20 ms), alta densidade de energia até 0,45 mJ/mm<sup>2</sup>) e rápida propagação tridimensional. A eficácia da rESWT no tratamento da espasticidade tem sido bem documentada na literatura (Kim et al., 2016; Li et al., 2016; Wu et al., 2018; Guo et al., 2019; Lee et al., 2019). Os efeitos do rESWT estão possivelmente relacionados à destruição das placas terminais na junção neuromuscular, redução da amplitude do potencial de ação muscular composto e modulação da liberação de óxido nítrico na junção neuromuscular (Kenmoku et al., 2018). Embora os mecanismos de

ação da rESWT na espasticidade ainda não sejam totalmente compreendidos, seus efeitos podem estar relacionados tanto a uma ação direta no sistema nervoso periférico quanto indiretamente no sistema nervoso central.

A estimulação nervosa induzida por corrente elétrica em músculos antagonistas aos espásticos, promove a manutenção da amplitude articular e do trofismo muscular. Esta modalidade terapêutica já é empregada de rotina nos pacientes com espasticidade, entretanto sugerimos o seu uso logo após aos procedimentos descritos acima.

Uma complicação que ocorre com frequência e deve ser adequadamente investigada e devidamente abordada é a sarcopenia em pacientes com AVC (Yao et al., 2022; Su et al., 2020). A sua identificação é fundamental para nortear o seu controle (Kara et al. 2021; Yao et al., 2022). As prevalências estimadas de sarcopenia no pré-AVC, nos 10 dias após o AVC e de 10 dias a 1 mês após o AVC foram de 15,8%, 29,5% e 51,6%, respectivamente (Inoue et al., 2022). De maneira geral, atribui-se a incapacidade na pessoa com AVC à lesão cerebral. Pouca atenção é dada às alterações estruturais, metabólicas e funcionais do tecido muscular após o AVC. Sabe-se, entretanto, que o músculo esquelético é o principal órgão efetor responsável pela incapacidade no AVC. A combinação de desnervação, desuso, inflamação, remodelação e espasticidade é responsável por um padrão complexo de alteração e atrofia do fenótipo do tecido muscular (Scherbakov et al., 2013). Os mecanismos moleculares de degradação muscular após o AVC ainda são pouco compreendidos e não avaliados de modo sistematizado e de rotina. A reinervação, a mudança do padrão fisiológico da distribuição de fibras musculares, além da atrofia por desuso e a ativação inflamatória local podem estar presentes e devem ser reconhecidas para uma abordagem terapêutica específica e de qualidade. No AVC, os mecanismos moleculares de atrofia decorrem de mudança fenotípica com aumento das fibras musculares do tipo II, de contração rápida com maior dependência do metabolismo anaeróbico (Scherbakov et al., 2013). O reconhecimento precoce destas alterações permitirá a otimização do tratamento, já que esse desvio do tipo de fibra é um forte preditor de comprometimento da capacidade funcional (Scherbakov et al., 2013).

Os distúrbios do sono são altamente prevalentes em pacientes com AVC, comprometendo o desfecho funcional e a sua qualidade de vida (Hasan et al., 2021). De fato, revisão sistemática e meta-análise recente, que incluiu 64.047 adultos em 169 estudos evidenciou prevalência de 66,8% (IC95% 63,8-69,7) de distúrbios respiratórios leves relacionados ao sono; 50,3% (IC95% 41,9-58,7) moderado e 31,6% (IC95% 24,9-39,1) grave em sobreviventes de AVC agudo (Hasan et al., 2021). Já nos casos

crônicos, a prevalência geral foi de 66,2% (IC95% 58,6-73,1) de distúrbios respiratórios leves relacionados ao sono; 33,1% (IC95% 24,8-42,6) moderado e 25,1% (IC95% 10,9-47,6) grave (Hasan et al., 2021). Há forte evidência de que os distúrbios respiratórios do sono pioram o desfecho funcional (Brunetti et al., 2022). A avaliação sistematizada, incluindo o rastreamento precoce, a identificação dos distúrbios e o seu manejo devem constar da avaliação de rotina de pacientes com AVC, tanto nas fases aguda quanto crônica (Brunetti et al., 2022). Avaliações sistematizadas e hierarquizadas do sono e do ritmo circadiano podem ser realizadas de modo quantitativo por meio de actígrafos. Estas medidas têm fornecido informações relevantes que impactam a reabilitação de pacientes com lesão medular (Albu et al., 2019), além de afetar diferentes parâmetros do controle motor dos pacientes (Umamura et al., 2022).

Já a estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva (SBNI) adequada para medir a excitabilidade do córtex motor e a integridade das vias corticoespinais (Stinear *et al.*, 2012). Tais medidas com EMT têm sido utilizadas em estudos anteriores para demonstrar modificação indireta da plasticidade cerebral induzida pelo tratamento do acidente vascular cerebral. Especificamente, estudos evidenciaram alterações da excitabilidade cortical secundárias ao tratamento com toxina botulínica, demonstrando assim o efeito indireto do sistema nervoso periférico sobre o sistema nervoso central. De modo geral, pacientes que apresentem potenciais evocados motores (MEPs) nos músculos do lado acometido pelo AVC, dias após o ictus, tem maior chance de recuperação funcional do seu membro superior (Stinear *et al.*, 2012).

## **II. Justificativa**

O aumento de DALYs relacionados ao AVC, em decorrência da sua crescente incidência e prevalência, tanto no cenário global (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021), como em nosso meio (Ministério da Saúde, 2020), requer medidas que reduzam o impacto funcional do AVC. Apesar do aumento do número de atendimentos de reabilitação já realizados no Sistema Único de Saúde, o seu início é retardado às fases mais tardias e avançadas, com filas de espera para o seu início. Assim, várias complicações secundárias se instalam, adicionando um custo adicional tanto à condição de saúde, quanto financeiro ao Sistema.

Dessa forma, a conscientização da comunidade médica para o encaminhamento precoce do paciente pós AVC para o início do processo de reabilitação é fundamental. Além disso, a implantação de métodos e estratégias terapêuticas inovadoras, de custo operacional reduzido, instituídas de maneira

hierarquizada e sistematizada, podem resultar na maior capacidade de recuperação e ganho de funcionalidade do paciente, assim como evitar e controlar as complicações secundárias, minimizando os impactos financeiros para o Sistema Único de Saúde. O reconhecimento da presença das manifestações clínicas da sensibilização espinal segmentar em pacientes com AVC, por exemplo, ainda não é feito de rotina no Sistema Único de Saúde. Nos casos em que estiver presente, intervenções que promovam a dessensibilização espinal segmentar podem estar indicadas. A presença da sarcopenia em pacientes com AVC também não é feita de rotina no Sistema Único de Saúde. Apesar da existência de testes clínicos para o seu diagnóstico, existe a recomendação da inclusão da ultrassonografia para a sua melhor caracterização (Kara et al. 2021; Yao et al., 2022). Com os dispositivos atuais portáteis de ultrassonografia, este reconhecimento, e o mais relevante, o seu monitoramento poderá ser realizado de modo sistematizado.

A utilização de biomarcadores que impactam a resposta terapêutica e motora também se mostra como uma estratégia essencial para a tomada de decisão do melhor manejo do paciente, a fim de otimizar sua melhora. Dentre os fatores não modificáveis do AVC, como o sexo e a idade, os fatores genéticos que modificam a resposta motora ainda são pouco explorados em nosso país (Aljuhni et al., 2021). A determinação do genótipo do paciente para genes capazes de prever a plasticidade cerebral e a sensibilidade e resposta ao tratamento da dor, como o BDNF e o OPRM1, frente às intervenções personalizadas, poderá resultar em respostas ainda mais significativas. A aquisição de um analisador genético *SeqStudio Flex Genetic Analyzer (Applied Biosystems - Thermofischer Scientific)* permitirá a determinação do genótipo do paciente para esses biomarcadores moleculares, além de possibilitar o estabelecimento de sua ancestralidade genética, a fim de elucidar seu impacto nas sequelas e respostas aos tratamentos de reabilitação. O conhecimento da ancestralidade dos pacientes, bem como seus impactos é de suma importância, uma vez que a população brasileira tem características genéticas, culturais e étnicas distintas e peculiares, e essas informações ainda não foram exploradas e descritas na literatura (Malik et al., 2018).

### **III. Hipótese**

Nossa hipótese é a de que pacientes com acidente vascular cerebral possam apresentar repercussões no sistema nervoso central, decorrentes da sensibilização periférica e central (Ratmansky et al., 2012; De Blasiis et al., 2022). Se estes fenômenos estiverem presentes, medidas terapêuticas que atuem na redução da sensibilização periférica e central devem ser introduzidas de modo precoce

(Ratmansky et al., 2012). Já que o tratamento reabilitacional convencional também promove uma melhora clinicamente significativa em pessoas com AVC, julgamos que o diagnóstico da sensibilização central e a associação do seu tratamento ao programa convencional podem proporcionar um potencial e inovador alvo terapêutico para a melhora funcional que permita aos pacientes maior recuperação funcional, prevenção das sequelas incapacitantes. A avaliação sistematizada da sensibilização periférica e central, apesar de simples e ser de custo operacional reduzido, ainda não é realizada de rotina no Sistema Único de Saúde. Além disso, a associação de outros meios físicos como o laser de alta potência, as ondas de choque radiais e focais, assim como a estimulação elétrica nos músculos antagonistas não acometidos no membro parético, podem trazer benefícios adicionais ao tratamento convencional. A utilização de biomarcadores moleculares de prever a plasticidade cerebral, bem como a sensibilização e resposta ao tratamento da dor associada poderá auxiliar na melhor seleção de tratamento aos pacientes.

#### **IV. Objetivo Geral**

O objetivo deste estudo é o de hierarquizar o tratamento reabilitacional atual do AVC no sistema único de saúde, por meio da avaliação sistemática e padronizada da pesquisa da sensibilização periférica e central das pessoas com o diagnóstico clínico e radiológico do AVC, associando ao tratamento convencional, a orientação cognitiva, a dessensibilização segmentar com o bloqueio paraespinal ou com o LASER e com as ondas de choque radiais e focais e pelo tratamento com a estimulação elétrica funcional. Em casos selecionados, a estimulação por ondas sônicas pode ser empregada. A estimulação elétrica funcional em músculos selecionados também será realizada em pacientes selecionados.

#### **V. Objetivos Específicos:**

1. Identificar a presença das manifestações clínicas da sensibilização espinal segmentar em doentes com AVC isquêmico;
2. Avaliar a eficácia da dessensibilização espinal segmentar por meio do laser ou do bloqueio paraespinal, das ondas de choque radiais e focais e da estimulação elétrica funcional;
3. Avaliar a capacidade funcional, o nível de atividade física, estado nutricional, bioimpedância, estado psicológico, avaliações biomecânicas, do sono, da qualidade de vida, dor e do limiar de tolerância à pressão pós reabilitação;
4. Determinar o genótipo do *BDNF* (rs6265) e *OPRM1* (rs1799971) do paciente e utilizá-los como ferramenta complementar de predição de plasticidade cerebral e à resposta a dor frente às

intervenções personalizadas de reabilitação;

5. Estabelecer o perfil de ancestralidade genética, e relacioná-lo com os perfis clínicos, laboratoriais, biomecânico, funcional dos pacientes pré e pós-intervenção a fim de elucidar se a mesma pode modular a resposta aos tratamentos de reabilitação e ser considerada um biomarcador;
6. Mensurar os níveis séricos da Neurotrofina BDNF e relacioná-los com os perfis clínicos e genéticos dos pacientes pré e pós-intervenção;
7. Relacionar os perfis clínicos, laboratoriais, genéticos e funcionais destes pacientes pré e pós-intervenção.

**Detalhamento dos objetivos, atividades, recursos humanos, recursos materiais e valores gastos nos anos I, II e III.**

Objetivos	Atividades	Recursos Humanos*	Recursos Materiais	Valor Gasto	Valor Gasto	Valor Gasto
				Ano I	Ano II	Ano III
1. Identificar a presença das manifestações clínicas da sensibilização espinal segmentar em doentes com AVC isquêmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Padronização Coleta</li> <li>✓ Padronização Registro</li> <li>✓ Recrutamento</li> <li>✓ Inclusões (TCLE)</li> <li>✓ Avaliações Basais</li> <li>✓ Avaliações após o tratamento</li> <li>✓ Monitoria de dados</li> <li>✓ Análise estatística</li> <li>✓ Publicação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Médico;</li> <li>✓ Monitor de pesquisa;</li> <li>✓ Avaliadores;</li> <li>✓ Auxiliares de pesquisa;</li> <li>✓ Colaboradores multidisciplinares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Materiais de escritório; *</li> <li>✓ Computadores; *</li> <li>✓ Algômetro;</li> </ul>	R\$ 112.030,20 (monitor de pesquisa por 1 ano) + R\$ 38.400,00 (Coordenador Científico por 01 ano) + R\$ 74.100,00 (60 Exames de Ressonância Magnética de Crânio) + R\$ 12.950,40 (02 Bolsa de iniciação Científica) + R\$ 4.495,00 (05 unid. Algômetro)	R\$ 112.030,20 (monitor de pesquisa por 1 ano) + R\$ 38.400,00 (Coordenador Científico por 01 ano) + R\$ 12.950,40 (02 Bolsa de Iniciação Científica)	R\$ 112.030,20 (monitor de pesquisa por 1 ano) + R\$ 38.400,00 (Coordenador Científico por 01 ano) + R\$ 12.950,40 (02 Bolsa de Iniciação Científica)
2. Avaliar a eficácia da dessensibilização espinal segmentar por meio do laser ou do bloqueio paraespinal,	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Padronização Coleta</li> <li>✓ Padronização Registro</li> <li>✓ Recrutamento</li> <li>✓ Inclusões (TCLE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Médico;</li> <li>✓ Monitor de pesquisa;</li> <li>✓ Avaliadores;</li> <li>✓ Auxiliares de pesquisa;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Materiais de escritório; *</li> <li>✓ Computadores; *</li> <li>✓ Algômetro;</li> <li>✓ Lidocaína 1%; *</li> </ul>	R\$ 182.360,00 (02 unid. Sistema de Ativação e Monitoração Neuromuscular) + R\$ 5.500,00		

<p>das ondas de choque radiais e focais e da estimulação elétrica funcional;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Avaliações Basais</li> <li>✓ Avaliações após o tratamento</li> <li>✓ Monitoria de dados</li> <li>✓ Análise estatística</li> <li>✓ Publicação</li> </ul>	<p>✓ Colaboradores multidisciplinares.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Levobupivacaína 0,5%;* <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Insumos: Agulhas descartáveis 25G X 38mm, e de 25G, 3 a 9,5cm; *</li> <li>✓ Equipamento de Laser de alta potência *</li> <li>✓ Equipamento de Ondas de Choque Radial e Focal; *</li> <li>✓ RECARE</li> <li>✓ Equipamento SIS *</li> <li>✓ Equipamento FES *</li> </ul> </li> </ul>	<p>(250 unid. Eletrodo Adesivo 5X5) + R\$ 5.280,00 (120 unid. Eletrodo Adesivo 5X9) + R\$ 354,28 (02 unid. Apoio Anti-Equino Stus) + R\$ 1.272,00 (04 unid. (Par) Calha Posterior Polipropileno) + R\$ 2.400,00 (04 unid. (Par) Calha Posterior Dyba Ankle) + R\$ 22.579,20 (1260 unid. Suplemento Proline 200ml) + R\$ 9.324,00 (1260 unid. Suplemento Protein 15g) + R\$ 3.192,00 (21 unid. Creatina Monohidratada pura)</p>		
<p><b>3. Avaliar a capacidade funcional, o nível de atividade física, estado nutricional, bioimpedância, estado psicológico, avaliações biomecânicas, do sono, qualidade de vida, dor, o limiar de tolerância à pressão antes e</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Padronização Coleta</li> <li>✓ Padronização Registro</li> <li>✓ Recrutamento</li> <li>✓ Inclusões (TCLE)</li> <li>✓ Avaliações Basais</li> <li>✓ Avaliações após o tratamento</li> <li>✓ Monitoria de dados</li> <li>✓ Análise estatística</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Médico;</li> <li>✓ Monitor de pesquisa;</li> <li>✓ Avaliadores;</li> <li>✓ Auxiliares de pesquisa;</li> <li>✓ Colaboradores multidisciplinares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Materiais de escritório; *</li> <li>✓ Computadores; *</li> <li>✓ Algômetro;</li> <li>✓ Bioimpedância;</li> <li>✓ Actígrafo;</li> <li>✓ Acelerômetro *;</li> <li>✓ Ultrassonógrafo.</li> </ul>	<p>R\$ 97.600,00 (01 unid. Bioimpedância) + R\$ 78.000,00 (03 unid. Ultrassom portátil Lumify) + R\$ 42.260,60 (20 unid. Actígrafos) + R\$ 99.999,00 (01 unid. Ultrassom portátil) +</p>		

após a reabilitação;	✓ Publicação			R\$ 9.134,60 (02 unid. Notebook) + R\$ 4.057,68 (03 unid. Tablet) + R\$ 1.380,00 (02 Licenças Office Pro Plus)		
4. Determinar o genótipo do BDNF (rs6265) e OPRM1 (rs1799971) do paciente e utilizá-los como ferramenta complementar de predição de plasticidade cerebral e à resposta a dor frente às intervenções personalizadas de reabilitação;	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Coleta de sangue do paciente</li> <li>✓ Extração do DNA do paciente a partir de amostra de sangue total</li> <li>✓ Quantificação e diluição do DNA</li> <li>✓ Reação de PCR do gene BDNF</li> <li>✓ Purificação do produto de PCR, sequenciamento e eletroforese capilar do gene BDNF</li> <li>✓ Análise do resultado</li> <li>✓ Ampliação do gene OPRM1 utilizando PCR em tempo real e análise do resultado</li> <li>✓ Elaboração de laudo com o genótipo do paciente e encaminhamento dos resultados ao médico responsável pela definição do manejo do paciente</li> <li>✓ Publicação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Enfermeiro ou técnico de enfermagem para coleta do sangue do paciente;</li> <li>✓ Pesquisador científico responsável pela análise genética</li> <li>✓ Médico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Materiais de coleta de sangue</li> <li>✓ Kits para extração de DNA</li> <li>✓ Analisador genético Seq Studio 8 Flex</li> <li>✓ Insumos para amplificação, sequenciamento e eletroforese capilar do gene BDNF</li> <li>✓ Insumos para PCR em tempo real para o gene OPRM1</li> </ul>	R\$ 704.546,86 (01 unid. Analisador Genético) + R\$ 193.907,25 (Compra de Material para análise laboratoriais dos genes BDNF e OPRM1 e Ancestralidade genética)		
5. Estabelecer o perfil de ancestralidade	✓ Coleta de sangue do paciente	✓ Enfermeiro ou técnico de	✓ Materiais de coleta de sangue	R\$ 2.200,00 (01 unid. Qiagen)		

<p>genética, e relacioná-lo com os perfis clínicos, laboratoriais, biomecânico, funcional dos pacientes pré e pós intervenção a fim de elucidar se a mesma pode modular a resposta aos tratamentos de reabilitação e ser considerada um biomarcador;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Extração do DNA do paciente a partir de amostra de sangue total</li> <li>✓ Quantificação e diluição do DNA</li> <li>✓ Ampliação de 46 marcadores do tipo INDEL para determinação da ancestralidade genética dos pacientes</li> <li>✓ Análise dos resultados</li> <li>✓ Análise estatística da associação dos resultados genéticos com os perfis clínicos, laboratoriais, biomecânico, funcional dos pacientes pré e pós reabilitação</li> <li>✓ Publicações</li> </ul>	<p>enfermagem para a coleta do sangue do paciente;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pesquisador científico responsável pela análise genética</li> <li>✓ Aluno de iniciação científica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Kits para extração de DNA</li> <li>✓ Analisador genético Seq Studio 8 Flex</li> <li>✓ Insumos para amplificação e eletroforese capilar dos marcadores de ancestralidade genética</li> </ul>	<p>Multiplex PCR Kit (100 unid.)</p>		
<p>6. Mensurar os níveis séricos da Neurotrofina BDNF e relacioná-los com os perfis clínicos e genéticos dos pacientes pré e pós intervenção.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Coleta de sangue do paciente</li> <li>✓ Separação do soro por centrifugação</li> <li>✓ Armazenamento da amostra</li> <li>✓ Preparo das placas para mensuração</li> <li>✓ Dosagem do nível sérico da proteína BDNF por Elisa utilizando kits comerciais</li> <li>✓ Leitura</li> <li>✓ Leitura das observâncias da amostra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Enfermeiro ou técnico de enfermagem para a coleta do sangue do paciente;</li> <li>✓ Pesquisador científico responsável pela dosagem sérica do BDNF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Materiais de coleta de sangue</li> <li>✓ kits comerciais (DuoSet ELISA Development, R&amp;D Systems, Inc., USA)</li> <li>✓ Microplacas para Elisa</li> <li>✓ Insumos para leitor de absorbância Spectramax 190 (Molecular Devices, EUA) das amostras</li> </ul>			

	<p>realizada em Spectramax 190 (Molecular Devices, EUA)</p> <p>✓ Análises estatísticas dos níveis séricos do BDNF com os perfis clínicos, biomecânicos, funcional dos pacientes pré e pós reabilitação</p> <p>✓ Publicação</p>					
7. Relacionar os perfis clínicos, laboratoriais, genéticos e funcionais destes pacientes pré e pós intervenção.	<p>✓ Padronização Coleta</p> <p>✓ Padronização Registro</p> <p>✓ Recrutamento</p> <p>✓ Inclusões (TCLE)</p> <p>✓ Avaliações Basais</p> <p>✓ Avaliações Follow Up</p> <p>✓ Monitoria de dados</p> <p>✓ Análise estatística</p> <p>✓ Publicação</p>	<p>✓ Médico;</p> <p>✓ Monitor de pesquisa;</p> <p>✓ Avaliadores;</p> <p>✓ Auxiliares de pesquisa;</p> <p>✓ Colaboradores multidisciplinares.</p>	<p>✓ Materiais de escritório; *</p> <p>✓ Computadores; *</p> <p>✓ Algômetro;</p> <p>✓ Bioimpedância;</p> <p>✓ Actígrafo;</p> <p>✓ Acelerômetro;</p> <p>✓ Ultrassonógrafo.</p>			
				<b>Valor Total Ano I: R\$ 1.707.323,07</b>	<b>Valor Total Ano II: R\$ 163.380,60</b>	<b>Valor Total Ano III: R\$ 163.380,60</b>

Obs.: \*O Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde será realizado o protocolo de pesquisa, dispõe de parte dos materiais e equipamentos que constam nos Recursos Materiais.

## VI. Procedimentos Metodológicos

### DESENHO DO ESTUDO:

Estudo clínico randomizado controlado.

### PARTICIPANTES

Serão incluídos neste estudo doentes com diagnóstico de acidente vascular cerebral. O tamanho

da amostra será calculado para detectar uma mudança mínima clínica e estatisticamente significativa de 7 pontos na escala Fugl Meyer. Assim, com essas informações e assumindo poder de 80% e um alfa de 5%, unicaudal, o tamanho da amostra mínima para que se mostre uma diferença estatística será de 50 pacientes. Considerando possíveis perdas, aumentamos para 30 pacientes por grupo de tratamento.

#### **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:**

- Idade: acima de 18 anos
- Diagnóstico clínico e radiológico (ressonância magnética ou tomografia computadorizada) de primeiro episódio de acidente vascular cerebral isquêmico
- Estabilidade clínica verificada por avaliação médica
- Duração desde o ictus: de 0 a 24 meses
- Ausência de alteração psiquiátrica grave que necessita de acompanhamento psiquiátrico
- Ausência de hematoma intracerebral, hemorragia subaracnóide ou AVC bilateral
- Ausência de distúrbios neuromusculares associados
- Ausência de outras doenças neurológicas ou história de neoplasias
- Ausência de distúrbios cognitivos moderados a graves que impeçam a reabilitação: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) <20/30
- Hipertensão arterial sistêmica sem controle clínico, com PA sistólica  $\geq 185$ mmHg ou PA diastólica  $\geq 110$  mmHg
- Preencher critérios de elegibilidade para programa de reabilitação do IMREA
- Concordarem em participar após anuência via Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Ao longo do estudo, serão excluídos os pacientes que:

- Retirarem seu consentimento para participarem do estudo
- Apresentarem complicações clínicas que os impeçam de continuar do estudo
- Apresentarem traumatismos que necessitem de acompanhamento operatório
- Apresentarem novo quadro de AVC

#### **MÉTODOS DE AVALIAÇÃO** **AVALIAÇÃO CLÍNICA**

**Anamnese:** No primeiro dia do início do estudo (Visita 1) um médico habilitado realizará a anamnese e exame físico do paciente, além de rever os critérios de elegibilidade ao estudo. As informações obtidas da anamnese, como idade, sexo, altura, peso, etnia, escolaridade, medicamentos em uso, presença de comorbidades e fatores de risco do AVC (hipertensão, dislipidemia, história de antecedentes cardíacos e de fibrilação atrial, diabetes, tabagismo ou tabagismo prévio e dominância de membro superior e inferior. Dentre as características clínicas específicas do AVC, será verificado se é o primeiro episódio, a localização e o hemisfério acometidos, trombólise endovenosa, além da gravidade do AVC.

**Exame físico:** Medidas de peso corpóreo, altura e medida da bioimpedância. Exame neurológico completo.

**Avaliação do limiar motor por Estimulação Magnética Transcraniana (EMT):** Será utilizado o estimulador da marca Magstim Rapid® (The Magstim Company Limited, UK) e uma bobina de 70mm em figura-de-oito, posicionada tangencialmente ao crânio e com o ângulo de 45 graus em relação a linha sagital. A resposta muscular para o estímulo aplicado no córtex motor será registrada por meio de eletromiografia de superfície (EMG) com eletrodos de Ag/AgCl posicionado no músculo alvo e o eletrodo de aterramento posicionado no pulso. Seguiremos os métodos estabelecidos na literatura para estudos fisiológicos e clínicos (Groppa et al. 2012).

Será realizada a avaliação da dos membros superiores (primeiro músculo interósseos dorsal (PID) da mão) bilateralmente. O limiar motor de repouso (RMT) será definido como sendo a intensidade mínima necessária para que um pulso-único de TMS sobre o hot spot gere um potencial motor evocado (MEP), com pelo menos 50µV de amplitude pico a pico, em 50 % das tentativas. O RMT será utilizado como medida indireta da excitabilidade cortical.

**Avaliação do estado psicológico:** Os indivíduos farão avaliação pelo teste de *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA). Rastreamos os domínios da função executiva, capacidade visuo-espacial, memória, atenção, concentração, memória de trabalho, linguagem, e orientação temporal e espacial da função cognitiva. A pontuação máxima é de 30 pontos. O tempo de aplicação de aproximadamente de 10 minutos.

**Avaliação de polimorfismos genéticos:** Todos os participantes do estudo cederão 4 mL de sangue periférico que serão enviados ao Laboratório de Polimorfismo Genético e Saúde Humana do Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da USP, onde serão realizadas as análises genotípicas. A genotipagem das

amostras será realizada por meio de amplificação do DNA por PCR, utilizando primers específicos para a região de interesse do gene BDNF. A genotipagem do polimorfismo do OPRM1 Asn40Asp (rs 1799971), será realizada pela técnica da PCR quantitativa em Tempo Real (qPCR), com sondas marcadas com corantes fluorescentes (sistema TaqMan® - sondas VIC/FAM) na plataforma de instrumentação StepOnePlus™ (Applied Biosystems), conforme as recomendações do fabricante. As amostras de DNA referência utilizadas como controles positivos nas análises de qPCR das variantes alélicas e os resultados confirmados por sequenciamento genético. Esses resultados serão informados à equipe médica para a definição do protocolo de reabilitação a ser adotado e melhor manejo do paciente em relação à sua sensibilidade e resposta a dor.

**National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS):** É uma escala composta por 15 itens exame neurológico com o objetivo de avaliar no AVE agudo o comprometimento do nível de consciência, perda de campo visual, linguagem, negligência, movimentos oculares, força muscular, ataxia, disartria e perda sensitiva (Cincura et al., 2009).

#### **PREP-2 (Predict Stroke Outcome), parte SAFE**

Essa escala é um indicador de prognóstico de recuperação do AVC no terceiro dia do evento. Contudo, espera-se que maior parte da amostra chegue após o terceiro dia do AVC, desta forma será monitorada o SA (abdução do ombro, do inglês *shoulder abduction*) e FE (extensão dos dedos, do inglês, *finger extension*) pelo MRC (Stiener et al., 2017).

#### **Ultrassonografia**

As espessuras musculares dos músculos Reto Femoral, Vasto Intermédio e da panturrilha serão medidas por ultrassom (*GE Healthcare LOGIQe* ou equivalente). O sistema de ultrassom será ajustado em B-mode, com um transdutor linear de 10-13MHz, atingindo uma profundidade de 6 a 10cm, e ganho de 53%. Os pacientes deverão ficar em em decúbito dorsal, em descanso por 10 minutos e com os joelhos estendidos em posição neutra. As marcações anatômicas para a coleta das imagens de USG serão o terço distal entre a espinha íliaca e a borda proximal da patela. A espessura muscular será medida em centímetros e as imagens serão analisadas com o software ImageJ.

#### **Ensaio laboratoriais**

##### Dados laboratoriais gerais

A coleta de dados laboratoriais gerais, entre eles: hemograma, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, dosagem de potássio, sódio, ureia, creatinina, transaminases, LDH, lactato,

proteína C reativa, dentre outros de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. A avaliação de citologia e bioquímica no líquido (incluindo celularidade total e diferencial, dosagem de proteínas, glicose, LDH, lactato) serão coletados do prontuário dos pacientes. Estes exames já fazem parte da avaliação rotineira de pacientes e não acarretam gasto adicional. Todos os participantes do estudo também terão 15mL de sangue periférico coletados, que serão enviados ao Laboratório de Polimorfismo Genético e Saúde Humana do Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da USP, onde serão realizadas as análises genéticas e quantificação dos níveis séricos do BDNF.

### **Avaliação de Polimorfismos Genéticos**

#### **Extração de DNA e quantificação**

A partir do sangue periférico cedido pelos participantes, o DNA será extraído utilizando a técnica de *Salting Out* (Miller; Dykes; Polesky, 1988). A quantificação e pureza do material genético serão medidos utilizando um espectrofotômetro (*NanoDrop 2000, Thermo Scientific*), considerando os comprimentos de onda de 260 nm (A260 nm) e 280 nm (A280 nm), esperando a razão A260nm/A280nm entre 1,8 e 2,0 para ser classificado como de boa qualidade e pureza.

Após a quantificação, uma alíquota de cada amostra será diluída até atingir a concentração de 20 ng/uL, concentração ideal para a realização da genotipagem e o restante do material genético será identificado e armazenado em freezer -80°C.

#### **Genotipagem**

A genotipagem das amostras será realizada por meio de amplificação do DNA por PCR, utilizando *primers* específicos para a região de interesse do gene *BDNF*. O produto de PCR será purificado com *Exonuclease I* e *Shrimp Alkaline Phosphatase* (EXO/SAP, Thermo Scientific) e em seguida serão sequenciados com a utilização do *BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1* (Applied Biosystems), nas duas direções, *forward* e *reverse*. A eletroforese capilar será realizada no sequenciador SeqStudio Flex Genetic Analyzer (Applied Biosystems - Thermofischer Scientific) e os resultados serão analisados em software BioEdit. Esses resultados serão informados à equipe médica para a definição do protocolo de reabilitação a ser adotado.

A genotipagem do polimorfismo do *OPRM1* Asn40Asp (rs 1799971), será realizada pela técnica da

PCR quantitativa em Tempo Real (qPCR), com sondas marcadas com corantes fluorescentes (sistema TaqMan® - sondas VIC/FAM) na plataforma de instrumentação StepOnePlus™ (Applied Biosystems), conforme as recomendações do fabricante. As amostras de DNA referência utilizadas como controles positivos nas análises de qPCR das variantes alélicas e os resultados confirmados por sequenciamento genético. Esses resultados serão informados à equipe médica para a definição do protocolo de reabilitação a ser adotado e melhor manejo do paciente em relação à sua sensibilidade e resposta a dor.

### **Ancestralidade Genética**

A ancestralidade genética autossômica será determinada por meio da análise de 46 marcadores informativos de ancestralidade do tipo inserção-deleção, que apresentam alta divergência de frequência alélica entre diferentes populações ancestrais ou geograficamente distantes, o que permite estabelecer as proporções ancestrais em indivíduos e populações de alta miscigenação. As amostras serão amplificadas em uma única PCR multiplex usando o kit QIAGEN Multiplex PCR e os produtos serão submetidos à eletroforese capilar no sequenciador *SeqStudio Flex Genetic Analyzer* (Applied Biosystems - Thermofischer Scientific). Os genótipos serão analisados com o software *GeneMapper v3.2* (Applied Biosystems). A inferência do perfil de ancestralidade será avaliada com o software *Structure v2.3.4*, considerando três populações ancestrais (K=3). Cada participante será classificado de acordo com a proporção de cada ancestralidade genética (europeu, africano e ameríndio).

## **AVALIAÇÕES DE DESFECHO**

### **Rotina das avaliações**

As avaliações das medidas da dor, funcionalidade e sensibilização serão realizadas sempre por avaliador devidamente treinado. Serão realizadas duas avaliações:

- 1 - Avaliação basal, antes do início do tratamento.
- 2 - Avaliação final, após o término do tratamento.

### **Instrumentos de Avaliação**

Foram selecionados instrumentos que possibilitam a avaliação global dos pacientes, sendo alguns gerais e outras específicas para o AVC. Algumas das escalas, como escalas de humor, cognição e sono,

serão utilizadas para a caracterização da amostra, além de serem possivelmente utilizadas para controle de confundidores no modelo estatístico multivariado.

Os avaliadores serão treinados de forma a padronizar a aplicação das escalas e assim diminuir o grau de subjetividade das avaliações.

### **DESFECHO PRIMÁRIO**

***Fugl-Meyer Assessment (FMA)***: é designada especificamente como avaliativa da recuperação do paciente hemiplégico. É dividida em cinco domínios: função motora, sensibilidade, equilíbrio, amplitude de movimento e dor. O domínio da função motora do membro superior inclui mensuração do movimento, coordenação e atividade reflexa de ombro, cotovelo, punho, mão (Maki et al., 2006).

### **DESFECHOS SECUNDÁRIOS**

#### **Avaliações funcionais**

##### **Medida de Independência Funcional (MIF)**

Questionário aplicado por equipe devidamente treinada e capacitada, avalia o grau de solicitação de terceiros que o paciente exige para o desempenho de atividades motoras e cognitivas, sendo elas: autocuidado, transferências, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social - memória, interação social e resolução de problemas (Riberto et al., 2004). A pontuação do instrumento varia de 1 (dependência total) à 7 (independência completa) para cada um dos itens, variando de 1 até 126. Será calculada a eficiência funcional através da fórmula EFG do domínio da MIF ou geral= [(MIF do domínio atingido) - (MIF do domínio inicial)] / Tempo em semanas para atingir a MIF do domínio.

##### **Medical Research Council scale (MRC)**

É uma avaliação realizada de forma rápida e que classifica a força muscular em seis diferentes grupos musculares. Para o membro superior será avaliado a abdução do ombro, flexão e extensão do cotovelo, extensão do punho e dos dedos. Quanto ao membro inferior será avaliado a extensão e flexão do joelho (Compston, 2010). Será calculado a taxa de força muscular adquirida através da fórmula  $TE\% = 100 \times (\text{Variação do MRC Final} - \text{Inicial}) / 6$ . O MRC é uma escala de 6 pontos, que gradua a força muscular de 0 a 5.

##### ***Finger Tapping***

Este teste mede a velocidade de execução de movimentos simples. Pede-se ao paciente que ligue uma alavanca sobre uma tábua de madeira, tantas vezes quanto possível, usando apenas o dedo

indicador, durante 30 segundos. A avaliação é realizada em ambas as mãos, separadamente (Shimoyama et al., 1990).

#### **Escala de Ashworth Modificada**

Escala utilizada para avaliar a espasticidade, que é classificada em 5 categorias que variam de normal a rigidez, de acordo com a resistência muscular contra movimentos passivos. Para o membro superior, serão avaliadas abdução de ombro, flexão e extensão de cotovelo e extensão de punho e dedos. Quanto ao membro inferior, serão avaliadas a extensão e flexão do joelho (Bohannon, Smith, 1987).

#### **Teste de caminhada de 10 metros**

Esse teste tem como objetivo avaliar a velocidade de caminhada de curta distância de um paciente. Recomenda-se que o paciente caminhe 14 metros para que os 2 metros iniciais e finais sejam desconsiderados. O paciente caminhará em sua velocidade normal (Steele, 1996).

#### **Avaliação da mobilidade funcional (*Teste Timed Up and Go*)**

O teste consiste em mensurar em segundos o tempo gasto pelo indivíduo para levantar-se da cadeira, andar três metros, voltar e sentar-se novamente. O teste será repetido três vezes, sendo selecionado para a análise o de menor tempo obtido (Podsiadlo e Richardson, 1991).

#### **Avaliação de dor**

##### **EVA – Escala Visual Analógica.**

Será avaliada por meio de uma régua de 10 centímetros com escala de zero a 10 sendo “zero” ausência de dor e “10” dor de máxima intensidade (Williamson, Hoggart, 2005).

#### **Avaliação de qualidade de vida**

##### ***Stroke Impact Scale (SIS)***

Questionário de auto relato que visa avaliar o impacto do AVC em diferentes domínios. O questionário é disposto em 8 domínios, em que o sujeito responde aos questionamentos em uma escala de Likert de 5 pontos, baseados na dificuldade no paciente possui para realizar cada tarefa. Uma questão extra, em uma escala de 0-100, é apresentada ao paciente para que ele responda com a sua sensação de recuperação pós AVC. Os domínios do teste incluem força, função da mão, atividades do dia a dia/atividades instrumentais do dia a dia, mobilidade, comunicação, humor/emoção, memória e pensamento, e participação (Duncan et al., 2001).

#### **Avaliações de sensibilização**

### **Limiar de tolerância à pressão (LTP) para o diagnóstico da sensibilização periférica e central**

O limiar de tolerância à pressão será medido através de O limiar de tolerância à pressão será medido através de algômetro de pressão (Pain Diagnostics, Great Neck, NY) nos músculos dos membros superiores, inferiores e coluna. Os sujeitos relatam a quantidade de pressão que conseguem tolerar em determinados segmentos corporais que causam dor (Reidler et al., 2012). LTP é expresso em kg/cm<sup>2</sup> e seus valores padronizados, validade e reprodutibilidade já foram demonstrados em músculos sadios (Fischer,1987). Quanto menor pressão for tolerada, maior a intensidade da dor (Fischer,1987). Esta medida será realizada através do algômetro.

### **Outras avaliações**

#### **Avaliação de Atividade física**

Para medição da atividade física será utilizado um actígrafo (acelerômetro 3D) modelo ActigraphwGT3x-BT que permitirá registrar os seguintes parâmetros:

- a) Número de passos / dia
- b) Gasto energético
- c) Intensidade de Atividade Física
- d) Velocidade do passo em m/segundo

O actígrafo será fixado numa cinta colocada na cintura do indivíduo no lado direito do quadril durante uma semana para registro da atividade diária. Os pacientes serão orientados para remover a cinta com actígrafo durante sono e banho. O software ActiLife será utilizado para processamento e análise dos dados obtidos com o actígrafo. O actígrafo será fixado numa cinta colocada na cintura do indivíduo no lado direito do quadril durante uma semana para registro da atividade diária. Os pacientes serão orientados para remover a cinta com o actígrafo durante o sono e banho. O software ActiLife será utilizado para processamento e análise dos dados obtidos com o actígrafo.

#### **Testes de controle postural sobre plataforma de forças**

Essa avaliação tem como objetivo avaliar a qualidade do equilíbrio em bipedestação, com olhos abertos e fechados e sob a realização de duplas tarefas cognitivas (cálculo mental) e incluso motoras, como o movimento dos braços, que mostraram afetar o controle da postura (Forner-Cordero et al.,

2007).

### **Avaliação do estado nutricional**

Os indivíduos farão avaliação nutricional do índice de massa corporal, de Bristol e bioimpedância, qualidade do consumo alimentar.

### **Protocolo de avaliação do sono e ritmo circadiano**

#### **Escala de sonolência de *Epworth***

Avalia grau de sonolência diurna. É um questionário de auto aplicação que fornece uma avaliação geral da sonolência diurna dos sujeitos avaliados. O questionário avalia a probabilidade de cochilar ou adormecer em 8 situações do dia a dia (Johns, 1992).

#### **Índice de qualidade de sono de Pittsburgh**

Avalia a qualidade de sono. É um questionário composto por 19 itens que permitem avaliar de forma quantitativa e qualitativa a qualidade de sono (Bertolazi et al., 2011).

### **Actígrafo**

O sono e o ritmo circadiano dos participantes serão medidos usando um actígrafo de pulso ActTrust (Condor Instruments®) durante duas semanas consecutivas. O actígrafo será usado continuamente e será removido apenas para as atividades que envolvam imersão em água. Além disso, os participantes serão instruídos a preencher um diário de sono. Os dados obtidos pelos actígrafos serão coletados e analisados no software ActStudio (Condor Instruments®):

- Tempo total de sono (TT): o tempo, em minutos, do maior intervalo entre o início e o fim do sono a cada dia.
- Wake After Sleep Onset (WASO): número de minutos acordados (detectado pelo actígrafo) dentro do maior intervalo definido pelo TT.
- Eficiência do sono: relação entre o TT e o tempo total na cama. O tempo total na cama é o intervalo, em minutos, entre o instante em que o paciente se deita na cama até o momento em que fica de pé após um grande intervalo de sono.
- L5m: É a soma da atividade do período menos ativo de 5 h ao longo de um dia. Essa variável é calculada diariamente e utilizada a média de todo o dia resultando em L5m. Este parâmetro tem relação com indicadores subjetivos de qualidade de sono (Forner-Cordero et al., 2018).

### **Avaliação do nível de atividade física**

O nível de atividade física será avaliado o indicador de eficiência de ganho de força muscular considerando o tempo (semanas) para que o paciente atinja a capacidade de realizar uma repetição máxima com 5kg no membro inferior parético no leg-press. E a eficiência do condicionamento cardiovascular através da distância percorrida e tempo de teste em pedalar uma bicicleta ergométrica com encosto, pelo Método de Astrand, realizado em bicicleta ergométrica, em intensidade submáxima. São utilizadas duas cargas diferentes com 5 minutos de duração cada, sendo a FC registrada no 4º e 5º minutos finais de cada carga, devendo estar entre 120 e 170 bmp (Leite, 2000).

#### **Cálculo VO<sub>2</sub> máx**

Homem - VO<sub>2</sub> máx = (195 – 61 / FC – 61) x VO<sub>2</sub> carga

Mulher - VO<sub>2</sub> máx = (198 – 72 / FC – 72) x VO<sub>2</sub> carga

Onde: FC = média do 4º e 5º min.

VO<sub>2</sub> carga = 0,014 x carga + 0,129

Carga = watts e VO<sub>2</sub> = l/ min

### **Avaliação de sarcopenia**

Avaliação da sarcopenia utilizando Teste de sentar e levantar 5 vezes, handgrip e questionário SARC-F (Cruz-Jentoft et al., 2019) e ultrassonografia.

#### **Preensão manual (handgrip)**

A preensão manual é uma medida dinamométrica da quantidade máxima de força produzida durante um aperto de cinco dedos. Três tentativas em cada mão serão feitas para calcular a força média: o sujeito estará sentado com os braços pelo tronco e cotovelos flexionados a 90 graus, antebraço neutro e pulso levemente estendido. Caso os sujeitos não consigam manter a posição de teste, o dinamômetro será apoiado, com medidas tomadas para garantir que esse suporte não interfira na avaliação (Schmidt, Toews, 1970; Boissy et al., 1999; Mathiowetz et al., 1985).

#### **Avaliação da sarcopenia pela ultrassonografia**

Avaliação da sarcopenia pela ultrassonografia será a medida da espessura muscular e a ecogenicidade dos músculos vasto intermédio e reto femoral do quadríceps da coxa e panturrilha. Essas medidas serão realizadas com equipamento de ultrassonografia portátil.

**Avaliação da satisfação com os resultados do tratamento**, através de questionário padronizado.

### **COVARIÁVEIS**

As informações demográficas como a idade, o gênero, a cor, o índice de massa corpórea, a presença de comorbidades, com história de diabetes mellitus, doenças cardíacas, pulmonares e endocrinológicas, sintomas depressivos e o nível de atividade física serão avaliadas de acordo com a anamnese. Será solicitado aos sujeitos que tragam todos os medicamentos em uso ou pelo menos as receitas que informem sua utilização.

#### **Randomização:**

Os pacientes serão randomizados, por meio de sistema computadorizado de números randômicos. O resultado da randomização será mantido em envelopes selados e opacos.

#### **TRATAMENTO REABILITACIONAL**

Todos os pacientes receberão orientações quanto aos fatores de risco do AVC e de seu prognóstico funcional.

Os pacientes randomizados para o tratamento convencional receberão o protocolo convencional de tratamento de reabilitação do Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas (IMREA HCFMUSP). O programa de reabilitação do IMREA HCFMUSP é definido de forma individualizada considerando-se a etiologia do déficit, tipos de deficiências, condições clínicas gerais, provável prognóstico, condições socioeconômicas do paciente, além de suas comorbidades e local de residência (geo localização). Os objetivos são desde orientações gerais de paciente/cuidadores/familiares sobre suas lesões e consequências, orientações para estimulação domiciliar, prevenção de complicações secundárias e adesão terapêutica para pacientes em transição de cuidados inter hospitalares até estimular ganhos motores, sensoriais e funcionais para maior participação em atividades diárias e retorno precoce às atividades sociais/trabalho. O programa é realizado por equipe multiprofissional. A avaliação médica consiste em anamnese completa abordando questões da fase aguda, incapacidades adquiridas, tratamento realizado, doenças associadas, qualidade de sono, rotina diária, funcionalidade (MIF), barreiras e facilitadores em domicílio e comunidade, reabilitação prévia, tecnologias assistivas, alterações de humor e comportamento, dor, lesões por pressão e expectativas do tratamento. Exame físico estático e dinâmico com avaliação dos sinais vitais, estado geral, funções corticais superiores (Mini-mental teste), pares cranianos, reflexos superficiais e profundos, avaliação de motricidade contemplando amplitude de movimento, força muscular, sensibilidade, tônus e movimentos involuntários anormais, coordenação, mudanças de decúbito, função dos membros distal e proximal, equilíbrio e marcha. A equipe

multiprofissional complementa as avaliações sistematizadas por especialidade compondo o cenário para estabelecer o programa de reabilitação para o paciente naquele momento.

Os pacientes randomizados para o grupo intervenção, receberão o mesmo tratamento convencional associado a procedimentos inovadores, que serão indicados de acordo com a necessidade individual de cada paciente. Esse tratamento reabilitacional será hierarquizado de acordo com a classificação dos participantes da pesquisa pelo seu potencial de recuperação funcional, segundo Stienen et al., 2017 (Stienen *et al.*, 2017):

- Pacientes com excelente prognóstico funcional: Pacientes com o potencial de retornar à função normal ou quase normal da mão e do braço em 3 meses
- Pacientes com bom prognóstico funcional: Pacientes com o potencial de uso da mão e braço afetados na maioria das atividades da vida diária em 3 meses, apesar de fraqueza, lentidão e função normal seja improvável.
- Pacientes com prognóstico funcional limitado: Pacientes com o potencial de obter algum movimento na mão e no braço afetados dentro de 3 meses, sendo improvável o seu uso funcional para atividades da vida diária. Necessidade de adaptações funcionais.
- Pacientes com prognóstico funcional pobre: Pacientes com potencial de obtenção de obter movimentos mínimos na mão e no braço afetados, com pouca melhora em 3 meses.

### **Raciocínio clínico para a hierarquização dos pacientes no programa de reabilitação INTERVENÇÃO**

#### **Pacientes com excelente prognóstico funcional:**

Soma da força muscular de abdução do ombro e extensão dos dedos (*Medical Research Council*), 72 horas após o AVC  $\geq 5$ , com idade menor do que 80 anos, tem chance de recuperação funcional completa. Para os pacientes com idade maior do que 80 anos o escore  $\geq 8$ . Nestes casos, a reabilitação promoverá o uso normal do membro superior afetado, além de técnicas tarefa-específicas para facilitar o retorno ao uso completo do membro superior, nas atividades da vida diária. Serão orientadas estratégias que minimizem os mecanismos de compensação e adaptação. Também serão realizadas orientações para correção e prevenção dos fatores de risco modificáveis. Avaliação de perfil genético. O

paciente será monitorado pela equipe de reabilitação, por meio de saúde digital com vídeos educacionais sobre as condutas a serem realizadas no domicílio. A equipe de pesquisa contatará o paciente caso haja qualquer alteração nos padrões de monitoramento.

#### **Pacientes com bom prognóstico funcional:**

Soma da força muscular de abdução do ombro e extensão dos dedos (*Medical Research Council*), após o AVC < 5, para pacientes abaixo de 80 anos de idade. O exame da estimulação magnética transcraniana com presença de potenciais evocados motores tem chance de boa recuperação funcional. Nestes casos a reabilitação terá enfoque no fortalecimento muscular, coordenação, controle motor fino para maximizar a recuperação funcional e minimizar os mecanismos de compensação do membro superior não acometido. Incluiremos a orientação da terapia de contenção induzida durante duas horas diárias, com estratégias de monitoramento remoto. O projeto desenvolverá produtos para o seu uso em ambiente domiciliar ou na comunidade. Avaliação de perfil genético. O paciente será monitorado pela equipe de reabilitação, por meio de saúde digital com vídeos educacionais sobre as condutas a serem realizadas no domicílio. A equipe de pesquisa contatará o paciente caso haja qualquer alteração nos padrões de monitoramento.

Terapia de contenção induzida: o membro superior não lesionado será parcialmente imobilizado por uma luva contidora. O membro lesionado será estimulado a realizar atividades funcionais sob supervisão presencial ou remota durante duas horas consecutivas.

#### **Pacientes com prognóstico funcional limitado ou pobre**

Soma da força muscular de abdução do ombro e extensão dos dedos (*Medical Research Council*), após o AVC < 8. O exame da estimulação magnética transcraniana evidencia ausência de potenciais evocados motores evidenciando uma possibilidade limitada de recuperação funcional. Nestes casos, há ainda um grupo de pacientes sem potencial de recuperação funcional. A reabilitação será proporcionada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes, como foco nas atividades do membro parético, adaptando e incorporando-o nas atividades diárias, sempre que possível. Haverá a orientação educacional para o rápido reconhecimento e prevenção de complicações secundárias, como a espasticidade e a instabilidade do ombro, ombro doloroso, e na redução da incapacidade. Haverá ainda

atividades que visam a plasticidade cerebral, com ajuda de tecnologia robótica para a mão e o braço afetados, mantendo a contenção induzida no membro não afetado.

### **Espasticidade**

O principal objetivo do manejo da espasticidade pós-AVC é a redução da hipertonia, aumentando a mobilidade e a amplitude de movimento articular que possibilite a higiene pessoal, as atividades funcionais e a qualidade de vida. A abordagem inicial é a remoção ou controle dos fatores exacerbadores da espasticidade, como a dor. Avaliaremos, de maneira sistematizada, a presença da sensibilização periférica e central. Caso presente, realizaremos medidas de dessensibilização espinal por bloqueio paraespinal ou laser de alta potência.

**Bloqueio paraespinal** do nível segmentar espinal acometido: Lidocaína 1% com infusão difusa de 3ml, realizado por médico experiente, semanalmente, com aplicações semanais, durante três semanas. Serão utilizadas agulhas descartáveis de para o bloqueio paraespinal.

### **Programa pós-injeção: três dias consecutivos de:**

01. Calor superficial sobre as áreas injetadas durante 20 minutos.
02. Exercícios de inibição recíproca dos músculos injetados a cada hora e alongamento dos músculos injetados diariamente duas vezes por dia.
03. Uso de analgésicos simples se necessário.

**Laser de alta potência** do nível segmentar espinal acometido: *High Intensity Laser* (BTL, Praga, república Tcheca), gerador diodo com comprimento de onda 1064 nm, protocolo de relaxamento muscular, modo linear, com velocidade de varredura 60 cm/seg, dose 150 J/cm<sup>2</sup>, potência 18,5W, duração variável de acordo como segmento vertebral tratado, em média 5 minutos. Também aplicado em palma da mão e na planta do pé do lado paralisado na dose de 80J e 120J de dose total na musculatura paralisada.

**Ondas de choque radiais e focais** do membro superior e inferior do lado acometido: Aplicação de 5.000 impulsos de ondas de choque radiais através de gerador pneumático, com pressão de 2,0 a 3,0 Bar (energia estimada de 0.16 mJ/mm<sup>2</sup>), na frequência de 20Hz, cabeçotes de 35 mm ou 25 mm de diâmetro, distribuídas por membro nos grupo musculares comumente mais espásticos (flexores do punho e dedos da mão, pronadores, braquiorradial, bíceps e tríceps braquial em membro superior, gastrocnêmio, adutores, quadríceps e isquiotibiais em membro inferior), com aplicação semanal, durante

três semanas consecutivas. Adicionalmente, os pacientes receberão a aplicação de 2000 pulsos de ondas de choque focais através de gerador eletromagnético com foco de 3,0 cm de profundidade na extremidade do membro afetado, densidade de fluxo de energia de 0,07 – 0,12 mJ/mm<sup>2</sup> em área palmar, músculos lumbricais e flexores de dedos, com aplicação semanal, totalizando três semanas consecutivas. Em área plantar, utilizaremos também foco de 3,0 cm de profundidade, densidade de fluxo de energia de 0,12 – 0,20 mJ/mm<sup>2</sup>, abrangendo quadrado plantar, flexor longo de dedos, e também músculos mais proximais como o tibial posterior.

### **Estimulação elétrica neuromuscular**

Avaliaremos os parâmetros de resposta à contração muscular em regime hierárquico dos músculos do tronco, dos membros superior e inferior paréticos. Verificaremos a presença de fibras musculares aeróbicas, de músculos selecionados, para um movimento repetitivo sem fadiga. A estimulação por corrente elétrica ou magnética em músculos antagonistas aos espásticos visará a manutenção da amplitude articular, do trofismo muscular, da sensibilidade e propriocepção. Nos pacientes que não houver contraindicações para o uso da estimulação elétrica ou magnética, avaliaremos a resposta à contração muscular em regime hierárquico dos músculos dos membros superiores, inferiores e o tronco. Essa avaliação utilizará a contração muscular induzida por eletricidade ou estímulos magnéticos periféricos, ambos guiados por ultrassonografia. Os parâmetros de estimulação seguirão dados fisiológicos de acordo com a composição das fibras musculares. A frequência da estimulação elétrica será baseada no recrutamento das fibras musculares nos diferentes músculos. A avaliação das fibras musculares aeróbicas tipo I, de contração lenta, alta densidade mitocondrial, alta capacidade oxidativa e alta resistência à fadiga, a frequência a ser utilizada será 20 Hz.

Em repouso, um sistema de ultrassonografia avaliará os músculos a serem estimulados. A contração muscular será induzida pelo sistema de ativação e monitoramento neuromuscular automático ou estimulação magnética eletroindutiva Superindutivo. A contração será classificada como:

- Sem contração muscular visível;
- Contração muscular visível, sem movimentação articular;
- Contração muscular visível que supera a gravidade, sem carga externa;
- Contração muscular visível que supera a gravidade, com carga externa progressiva;
- Uma contração muscular que supera a carga externa funcional.

O tamanho e o posicionamento dos eletrodos seguirão a área motora localizados nos terminais axônios das junções neuromusculares. Toda a área motora será estimulada, e não somente o ponto

motor. O sistema de ativação e monitoramento neuromuscular automático permitirá a estimulação simultânea dos músculos:

1. Lumbricais da mão
2. Extensores punho e dedos
3. Tríceps braquial
4. Deltóides
5. Infraespinal com grande dorsal (porção superior)
6. Isquiotibiais
7. Serrátil anterior com grande dorsal
8. Trapézio inferior e extensores tronco
9. Glúteo médio e máximo
10. Vasto medial do quadríceps da coxa
11. Vasto lateral do quadríceps da coxa
12. Tibial Anterior

Para os pacientes com sarcopenia, a estimulação elétrica também será empregada de acordo com parâmetros identificados nos pacientes (Li et al., 2020). Como serão diversos músculos a serem estimulados concomitantemente, será necessário um equipamento multicanal (mais de oito canais) com potência suficiente para manter a contração muscular eficiente, desta forma com largura de pulso maior que 1 ms.

### **Ombro Doloroso do Hemiplégico**

Após avaliação ultrassonográfica das estruturas acometidas, o paciente receberá a aplicação de ondas de choques radiais 2 mil pulsos, 1,5-2,5 Bar, 15-20 Hz, em três sessões semanais consecutivas. No caso de comprometimento de estruturas profundas, serão realizadas as ondas de choques focais 0,05mJ - 0,25mJ/mm<sup>2</sup>, 2.000 pulsos, 8-15Hz, em três sessões consecutivas (Mouzopoulos et al., 2007).

Bloqueio do nervo supraescapular do membro superior acometido, com anestésico local guiado por ultrassonografia, também poderá ser empregado na falha dos procedimentos anteriores (de Sire et al., 2022).

### **PROGRAMA GERAL**

**Orientação nutricional:** os indivíduos terão acompanhamento e aconselhamento nutricional, com explanação sobre a importância da manutenção adequada de peso, sobre os alimentos em geral, sobre como ter uma ingestão adequada de alimentos. Para os pacientes com diagnóstico de sarcopenia, orientação nutricional específica, com suplementação proteica será recomendada.

**Orientação de atividade física:** os indivíduos terão acompanhamento e aconselhamento sobre a atividade física a ser realizada ao nível domiciliar, dependendo de sua capacidade física e orientação do serviço de condicionamento físico.

**Orientações gerais sobre saúde (Educação):** os indivíduos terão aconselhamento sobre as características da doença, as formas de tratamento e estratégias de autoajuda.

#### **PLANO DE GESTÃO DE DADOS**

A entrada dos dados ocorrerá em um banco de dados previamente organizado e testado no software *Research Electronic Data capture* (REDCap) hospedado no servidor da instituição proponente, Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, onde serão criadas as variáveis derivadas. A gestão/coordenação dos dados será feita pela pesquisadora, Profa. Assoc Marta Imamura, e, em caso de incapacidade durante o período de pesquisa, pela Profa. Tit. Linamara Battistella Rizzo.

Após o fim da pesquisa e publicação de resultados, os dados serão armazenados por dez anos na nuvem REDCap da instituição e disponibilizados a qualquer pesquisador qualificado que os solicite por motivo justo. A cessão de dados poderá ser realizada após análise conjunta da solicitação pelas pesquisadoras Profa. Assoc. Marta Imamura, e Profa. Tit. Linamara Battistella, que serão considerados coordenadores do estudo

Todos os dados da pesquisa estarão disponíveis integralmente para a gestora/coordenadora de dados durante todo o período da pesquisa, mas a esta fica vedado o compartilhamento de dados antes do fim do estudo sem o consentimento dos coordenadores dos centros envolvidos. Cada centro participante irá dispor de dois pesquisadores com acesso a plataforma REDCap, o coordenador e um pesquisador designado, com direito a login e senha próprios. O coordenador de cada centro deverá aprovar a inclusão de informações, poderá incluir ou excluir dados ou formulários de seu centro e terá acesso completo a todos os dados de seu centro após o fim do estudo.

Além disso, poderá modificar o pesquisador designado caso julgue necessário, comunicando formalmente a gestão/coordenação de dados. O pesquisador designado poderá somente incluir informações de seu centro na plataforma, devendo solicitar inclusão/exclusão de dados ou formulário ao coordenador de seu centro, caso necessário.

É vedada a utilização de informações parciais globais ou por centro em aulas, conferências, simpósios e congressos por qualquer dos pesquisadores designados.

É vedada a utilização de informações parciais globais ou por centro em aulas, conferências,

simpósios e congressos por pesquisadores coordenadores sem a obtenção do consentimento dos demais coordenadores e inclusão dos mesmos nos créditos do referido evento. Solicitações devem ser encaminhadas 15 dias antes do evento a gestão de dados para que haja tempo hábil de análise pelos coordenadores.

É permitida a utilização dos dados ao final do estudo para o desenvolvimento de dissertações de mestrado ou teses de doutorado com dados globais ou restritos aos centros mediante aprovação dos pesquisadores coordenadores. Excepcionalmente, atingidos o mínimo de 30 casos por síndrome a divulgação em meios científicos poderá ser realizada parcialmente, antes do fim previsto do estudo, caso todos os coordenadores concordem.

### **PLANEJAMENTO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Inicialmente, os dados dos doentes serão analisados no intuito de se estudar a distribuição dos dados demográficos e de avaliação. Será usado o teste de Wik-Shapiro. Se obtivermos uma distribuição normal dos dados, médias e desvios-padrões serão reportados. Adicionalmente, testes que assumam uma distribuição normal como ANOVA, testes post-hoc como Fischer e correlação de Pearson. Caso os dados não apresentem uma distribuição normal, então medianas e faixas de percentil (25% e 75%) serão relatados. Adicionalmente, testes de Friedman para análise de variância, Wilcoxon para análise post hoc e Sperman para a análise de correlação serão utilizados. A regressão linear será empregada para determinar a associação entre as medidas do limiar de tolerância à pressão, o nível funcional, sensibilização e as avaliações do estado nutricional e psicológicas. As análises serão ajustadas para a idade, gênero, índice de massa corpórea, uso de medicamentos e comorbidades, conforme a característica dos dados coletados. Para todos os testes será estabelecido um erro  $\alpha=5\%$ , bicaudal.

Os resultados dos polimorfismos genéticos e ancestralidade genômica serão analisados estatisticamente utilizando o método de Breslow e Day (1980). Os *Odds Ratio* e os intervalos de confiança de 95% (IC) serão estimados por regressão logística não condicional a fim de controlar simultaneamente potenciais variáveis de confusão. Para avaliar a relação entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes, a técnica estatística utilizada será a análise de regressão logística univariada, seguida da regressão logística múltipla (Breslow & Day, 1980) que permite avaliar o risco do desfecho associado a uma determinada variável considerando-se todas as demais variáveis independentes no modelo.

## RESULTADOS ESPERADOS

Produção de artigos científicos em revistas indexadas. Os resultados obtidos nesta pesquisa promoverão o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na recuperação funcional de pessoas com incapacidade motora decorrente do AVC.

Caso os resultados se mostrem promissores neste projeto de pesquisa, o protocolo de tratamento poderá ser utilizado na prática assistencial do serviço, e permitirá que os pacientes se beneficiem de um novo protocolo de reabilitação, e aos profissionais da saúde, uma nova ferramenta que possa ser empregada na prática diária.

Além disso, as avaliações realizadas permitirão o melhor entendimento dos mecanismos de plasticidade envolvidos na preservação, prevenção de sequelas secundárias e recuperação da funcionalidade por meio da plasticidade neuronal. Assim, o programa de reabilitação será ainda mais otimizado e permitirá a recuperação funcional e otimização dos recursos destinados ao seu cuidado. Tal conhecimento pode inclusive ajudar o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

## ASPECTOS ÉTICOS

O projeto será submetido ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e será realizado no Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da FMUSP e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todos os pacientes deverão passar previamente pela triagem e apresentar aprovação médica para participação no estudo. A participação de cada paciente estará condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo CAPPesq.

### Descrição Resultados Esperados Anuais

Descrição dos resultados esperados Ano I	Indicador (n)	Metas (%)
O código de randomização somente será aberto no final do estudo (Ano II). Portanto, não esperamos nenhum resultado clínico de nenhuma escala avaliada	Não se aplica	Não se aplica
Recrutamento e inclusão de pacientes	N=20	33% da amostra
Avaliações basais	N=20	33% da amostra
Intervenções de reabilitação	N=20	33% da amostra
Realizar as avaliações após o final do tratamento	N=15	25% da amostra

Descrição dos resultados esperados Ano II	Indicador (n)	Metas (%)
Recrutamento e a inclusão de pacientes	N=35	58% da amostra
Avaliações basais	N=35	58% da amostra
Intervenções de reabilitação	N=35	58% da amostra
Avaliações após o final do tratamento	N=30	50% da amostra

Descrição dos resultados esperados Ano III	Indicador (n)	Metas (%)
Recrutamento e inclusão de pacientes	N=5	9% da amostra
Avaliações basais	N=5	9% da amostra
Intervenções de reabilitação	N=5	9% da amostra
Avaliações após o final do tratamento	N=15	25% da amostra
Avaliações basais	Recuperação motora	Aumento de 7 pontos na escala <i>Fugl-Meyer Assessment</i> em membro superior. (Wagner 2008; Page 2012)
	Melhora da Independência Funcional	Aumento de 10 pontos no score total da escala MIF
	Força muscular	Aumento de 10% na força muscular média pelo MRC.
	Redução da dor	Redução de 30% da dor medida pela EVA, para os pacientes que reportarem dor nas avaliações basais.

	Melhora da qualidade de vida medida pela SIS	Melhora de força (9,2 pontos), atividades da vida diária (5,9 pontos), mobilidade (4,5 pontos) e função manual (17,8 pontos).
--	--	---

### IX. Cronograma de Atividades e Objetivos:

Objetivo	Atividade	Bimestre de trabalho																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Implementação	Aprovação CEP	■	■																
	Definição de Fluxos Operacionais	■	■																
	Padronização da Coleta		■																
	Padronização do registro eletrônico		■																
	Recrutamento			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Inclusões (TCLE)			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Avaliações basais			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Monitora dos dados			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Monitoria do "n"			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Intervenções			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Publicação do protocolo de pesquisa clínica	Escrita científica (Protocolo)	■	■																
Conclusão do estudo clínico	Avaliações basais			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Intervenções			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Avaliações pós			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Monitoria de dados			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Monitoria do "n"			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Relatórios de status	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Publicações dos desfechos	Análises estatísticas																		
	Escrita científica (desfecho primário)																		
	Publicações																	■	

## Cronograma de Atividades – Etapas

Atividade	Bimestre de trabalho																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Aprovação CEP	■	■																
Definição de Fluxos Operacionais	■	■																
Padronização da Coleta	■	■																
Padronização do registro eletrônico	■	■																
Recrutamento			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Inclusões (TCLE)			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Avaliações basais			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Intervenções			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Avaliações pós			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Monitoria dos dados			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Monitoria do "n"			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Relatório de status	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análises estatísticas																	■	■
Escrita científica																	■	■
Publicações																	■	■

## Forma de monitoramento das Atividades

Cronograma de Atividades	Monitoramento das Atividades
Aprovação CEP	Acompanhamento semanal junto ao setor regulatório da Instituição.
Fluxo Operacional	Reuniões quinzenais com serviço fisioterapia, terapia ocupacional, condicionamento físico, serviço social, psicologia e nutrição, para acompanhamento e ações corretivas dos processos.
Padronização da Coleta e Registro eletrônico dos dados	Reunião realizada no início do protocolo de pesquisa, para padronização das coletas de dados e acompanhamento semanal dos dados coletados.
Recrutamento	Monitor de pesquisa acompanha diariamente o andamento dos contatos realizados com os possíveis participantes no protocolo de pesquisa, verificando perfil e agendando data para triagem.
Inclusões (TCLE)	Reunião mensal com o escritório de projetos, quando o monitor apresentará relatório com as informações relativas a quantidade de pacientes incluídos no protocolo.

Avaliações Basais	Acompanhamento diário das avaliações basais pelo monitor de pesquisa. O monitor de pesquisa também elaborará os relatórios de monitoria nos quais relata a presença de dados discrepantes nas avaliações. O relatório de monitoria será enviado aos colaboradores que realizaram as avaliações basais para as devidas correções, e será discutido nas reuniões com o Escritório de projetos.
Intervenções	O acompanhamento será realizado por sistema eletrônico institucional TASY, onde são registradas as intervenções realizadas por paciente.
Avaliações após o final do tratamento	Acompanhamento diário das avaliações pós terapia pelo monitor de pesquisa. O monitor de pesquisa também elaborará os relatórios de monitoria nos quais relata a presença de dados discrepantes nas avaliações. O relatório de monitoria será enviado aos colaboradores que realizaram as avaliações pós terapia para as devidas correções, e será discutido nas reuniões com o Escritório de projetos.
Monitoria de Dados	O acompanhamento será realizado através de relatórios de monitoria nos quais o monitor de pesquisa checa os dados coletados e imputados em meio eletrônico quanto a possíveis discrepâncias com os dados colhidos nos documentos fonte. Um relatório de monitoria é elaborado e enviado aos colaboradores que realizaram o <i>input</i> de dados em meio eletrônico para as devidas correções. Futuramente o relatório de monitoria é discutido nas reuniões com o Escritório de projetos.
Monitoria do “n”	A monitoria do “n” de inclusões dos pacientes será realizada mensalmente pelo monitor de pesquisa, através da comparação entre o número de pacientes incluídos esperado e o número de pacientes efetivamente incluídos no período. Esse acompanhamento será apresentado e discutido nas reuniões mensais de status com o Escritório de projetos.
Relatórios de status	Discussão em reunião mensal com o Escritório de Projetos
Análises científica (estatística)	Acompanhamento mensal mediante Estrutura Analítica de Projetos
Publicação	Acompanhamento mensal mediante Estrutura Analítica de Projetos

## X. Referências:

- Albu S, Umemura G, Forner-Cordero A. Actigraphy-based evaluation of sleep quality and physical activity in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019 Jan 21;5:7. Doi: 10.1038/s41394-019-0149-0
- Aljuhni R, Cleland BT, Roth S, Madhavan S. Genetic polymorphisms for BDNF, COMT, and APOE do not affect gait or ankle motor control in chronic stroke: A preliminary cross-sectional study. *Top Stroke Rehabil*. 2021;28(1):72-80. Doi: 10.1080/10749357.2020.1762060
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011 Jan;12(1):70-5. Doi: 10.1016/j.sleep.2010.04.020
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206-7. Doi: 10.1093/ptj/67.2.206
- Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):391-3. Doi: 10.1016/S1474-4422(04)00800-2
- Brasil. Ministério da Saúde. Acidente Vascular Cerebral - AVC: o que é, causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção [texto na Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2022 Mar 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/avc>
- Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clin Rehabil*. 1999 Aug;13(4):354-62. Doi: 10.1191/026921599676433080
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ*. 1980;(32):5-338. PMID: 7216345
- Buntin MB, Colla CH, Deb P, Sood N, Escarce JJ. Medicare spending and outcomes after postacute care for stroke and hip fracture. *Med Care*. 2010;48(9):776-84. Doi: 10.1097/MLR.0b013e3181e359df
- Burke E, Cramer SC. Biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(2):329. Doi: 10.1007/s11910-012-0329-9
- Brunetti V, Rollo E, Broccolini A, Frisullo G, Scala I, Della Marca G. Sleep and Stroke: Opening Our Eyes to Current Knowledge of a Key Relationship. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Nov;22(11):767-779. Doi: 10.1007/s11910-022-01234-2
- Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, Dello Russo C. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577406. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577406

Cassidy JM, Cramer SC. Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanisms of Functional Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2017;8(1):33-46. Doi: 10.1007/s12975-016-0467-5

Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):119-22. Doi: 10.1159/000177918.

Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain.* 2010 Oct;133(10):2838-44. Doi: 10.1093/brain/awq270

Cramer SC, Procaccio V; GAIN Americas; GAIN International Study Investigators. Correlation between genetic polymorphisms and stroke recovery: analysis of the GAIN Americas and GAIN International Studies. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):718-24. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03615.x

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. Doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601

De Blasiis P, de Sena G, Signoriello E, Sirico F, Imamura M, Lus G. Nociceptive Pain in Multiple Sclerosis Spasticity: Dermatome Evaluation, Treatment with Intradermal Saline Injection and Outcomes Assessed by 3D Gait Analysis: Review and a Case Report. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13):7872. Doi: 10.3390/ijerph19137872

Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke.* 2019 Jan;50(1):34-37. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023499

de Sire A, Moggio L, Demeco A, Fortunato F, Spanò R, Aiello V, Marotta N, Ammendolia A. Efficacy of rehabilitative techniques in reducing hemiplegic shoulder pain in stroke: Systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022 Sep;65(5):101602. Doi: 10.1016/j.rehab.2021.101602

Duncan PW, Wallace D, Studenski S, Lai SM, Johnson D. Conceptualization of a new stroke-specific outcome measure: the stroke impact scale. *Top Stroke Rehabil.* 2001 Summer;8(2):19-33. Doi: 10.1310/BRHX-PKTA-0TUJ-UYWT

Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain.* 1987 Jul;30(1):115-126. Doi: 10.1016/0304-3959(87)90089-3

Forner-Cordero A, Levin O, Li Y, Swinnen SP. Posture control and complex arm coordination: analysis of multijoint coordinative movements and stability of stance. *J Mot Behav.* 2007 May;39(3):215-26. Doi:

10.3200/JMBR.39.3.215-226

Forner-Cordero A, Umemura GS, Furtado F, Gonçalves BDSB. Comparison of sleep quality assessed by actigraphy and questionnaires to healthy subjects. *Sleep Sci.* 2018 May-Jun;11(3):141-145. Doi: 10.5935/1984-0063.20180027

Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Aval. psicol.* [Internet]. 2010 Dez [citado 2023 Ago 25]; 9( 3 ): 345-357. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-04712010000300002&lng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712010000300002&lng=pt).

GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. Doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

Gonçalves FT, Pacheco-Barrios K, Rebello-Sanchez I, Castelo-Branco L, Melo PS, Parente J, et al. Association of Mu opioid receptor (A118G) and BDNF (G196A) polymorphisms with rehabilitation-induced cortical inhibition and analgesic response in chronic osteoarthritis pain. *Int J Clin Health Psychol.* 2023;23(1):100330. Doi: 10.1016/j.ijchp.2022.100330

Guo J, Qian S, Wang Y, Xu A. Clinical study of combined mirror and extracorporeal shock wave therapy on upper limb spasticity in poststroke patients. *International Journal of Rehabilitation Research.* 2019;42(1). Doi:10.1097/MRR.0000000000000316

Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012 May;123(5):858-82. Doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010

Hasan F, Gordon C, Wu D, Huang HC, Yuliana LT, Susatia B, Marta OFD, Chiu HY. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2021 Jan;52(2):655-663. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029847

Inoue T, Ueshima J, Kawase F, Kobayashi H, Nagano A, Murotani K, Saino Y, Maeda K. Trajectories of the Prevalence of Sarcopenia in the Pre- and Post-Stroke Periods: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Dec 26;15(1):113. Doi: 10.3390/nu15010113

Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992 Aug;15(4):376-81. Doi: 10.1093/sleep/15.4.376

Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med.* 2021;53(6):jrm00209. Doi: 10.2340/16501977-2851

Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzikonstantinou S, Petridis F, McKenna J, Luca AC,

- Trus C, Ciobica A, Mavroudis I. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):297. Doi: 10.3390/medicina57030297
- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-211. Doi: 10.1055/s-0038-1649503
- Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(3):119-26. Doi: 10.1016/S1052-3057(03)00042-9
- Kenmoku T, Nemoto N, Iwakura N, Ochiai N, Uchida K, Saisu T, et al. Extracorporeal shock wave treatment can selectively destroy end plates in neuromuscular junctions. *Muscle and Nerve*. 2018;57(3). Doi:10.1002/mus.25754
- Kim B, Winstein C. Can Neurological Biomarkers of Brain Impairment Be Used to Predict Poststroke Motor Recovery? A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(1):3-24. Doi: 10.1177/1545968316662708
- Kim SH, Ha KW, Kim YH, Seol PH, Kwak HJ, Park SW, et al. Effect of radial extracorporeal shock wave therapy on hemiplegic shoulder pain syndrome. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2016;40(3). Doi:10.5535/arm.2016.40.3.509
- Langhorne P, Baylan S; Early Supported Discharge Trialists. Early supported discharge services for people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD000443. Doi: 10.1002/14651858.CD000443.pub4
- Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):362-72. Doi: 10.1016/S1474-4422(07)70003-0
- Lee CH, Lee SH, Yoo JI, Lee SU. Ultrasonographic Evaluation for the Effect of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Gastrocnemius Muscle Spasticity in Patients With Chronic Stroke. *PM and R*. 2019;11(4). Doi:10.1016/j.pmrj.2018.08.379
- Leite, P. F. *Fisiologia do Exercício – Ergometria e condicionamento físico, cardiologia desportiva*. 4ª Ed. São Paulo: Robe Editorial, 2000.
- Li TY, Chang CY, Chou YC, Chen LC, Chu HY, Chiang SL, et al. Effect of radial shock wave therapy on spasticity of the upper limb in patients with chronic stroke a prospective, randomized, single blind, controlled trial. *Medicine (United States)*. 2016;95(18). Doi:10.1097/MD.0000000000003544
- Li W, Yue T, Liu Y. New understanding of the pathogenesis and treatment of stroke-related sarcopenia. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110721. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110721
- Lötsch J, Skarke C, Grösch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the

human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics*. 2002;12(1):3-9. Doi: 10.1097/00008571-200201000-00002

Maki T, Quagliato EMAB, Cacho EWA, Paz LPS, Nascimento NH, Inoue MMEA,

Viana MA. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. *Rev Bras Fisioter*. 2006, 10(2): 177-83. Doi.org/10.1590/S1413-35552006000200007

Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524-537. Doi: 10.1038/s41588-018-0058-3

Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther*. 2013;93(12):1707-16. Doi: 10.2522/ptj.20130053.

Math N, Han TS, Lubomirova I, Hill R, Bentley P, Sharma P. Influences of genetic variants on stroke recovery: a meta-analysis of the 31,895 cases. *Neurol Sci*. 2019;40(12):2437-2445. Doi: 10.1007/s10072-019-04024-w

Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985 Feb;66(2):69-74

Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, Yperzeele L, Wu S, Kutlubaev M, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023;18(5):499-531. Doi: 10.1177/17474930231156753

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215. Doi: 10.1093/nar/16.3.1215

Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611(7934):115-123. Doi: 10.1038/s41586-022-05165-3

Mouzopoulos G, Stamatakos M, Mouzopoulos D, Tzurbakis M. Extracorporeal shock wave treatment for shoulder calcific tendonitis: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2007 Sep;36(9):803-11. Doi: 10.1007/s00256-007-0297-3

Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2023;36(2):147-154. Doi: 10.1097/WCO.0000000000001136

Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G; Early Prediction of Functional Outcome After Stroke Investigators. Accuracy of physical therapists' early predictions of upper-limb function in hospital stroke units: the EPOS Study. *Phys Ther*.;93(4):460-9. Doi: 10.2522/ptj.20120112

Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Phys Ther*. 2012 Jun;92(6):791-8. Doi: 10.2522/ptj.20110009

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8. Doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x

Ramos-Lima MJM, Brasileiro IC, Lima TL, Braga-Neto P. Quality of life after stroke: impact of clinical and sociodemographic factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e418. Doi: 10.6061/clinics/2017/e418

Ratmansky M, Defrin R, Soroker N. A randomized controlled study of segmental neuromyotherapy for post-stroke hemiplegic shoulder pain. *J Rehabil Med*. 2012;44(10):830-6. Doi: 10.2340/16501977-1021

Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain*. 2012 May;13(5):450-8. Doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.005

Riberto M, Miyazaki M, Jucá S, Sakamoto H, Pinto PPN, Battistella LR. Validação da Versão brasileira da medida de independência funcional validation of the Brazilian version of functional independence measure. *Acta Fisiatr*. 2004,11:3–7. Doi: 10.5935/0104-7795.20040003

Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6. Doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab

Scherbakov N, von Haehling S, Anker SD, Dirnagl U, Doehner W. Stroke induced Sarcopenia: muscle wasting and disability after stroke. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 10;170(2):89-94. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.031

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60135-9

Schmidt RT, Toews JV. Grip strength as measured by the Jamar dynamometer. *Arch Phys Med Rehabil*. 1970 Jun;51(6):321-7

Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol*. 1990 Jun;47(6):681-4. Doi: 10.1001/archneur.1990.00530060095025

Smith N, Liew Z, Johnson S, Ellard DR, Underwood M, Kearney R. A systematic review of the methods and drugs used for performing suprascapular nerve block injections for the non-surgical management of chronic shoulder pain. *Br J Pain*. 2021 Nov;15(4):460-473. Doi: 10.1177/2049463721992091

Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J Cardiopulm Rehabil*. 1996 Jan-Feb;16(1):25-33. Doi: 10.1097/00008483-199601000-00003

Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper

limb recovery after stroke. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2527-35. Doi: 10.1093/brain/aws146

Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith MC, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(11):811-820. Doi: 10.1002/acn3.488

Struijs JN, van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, van den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(4):518-24. Doi: 10.1017/S0266462306051464

Su Y, Yuki M, Otsuki M. Prevalence of stroke-related sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep;29(9):105092. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105092

Tour J, Sandström A, Kadetoff D, Schalling M, Kosek E. The OPRM1 gene and interactions with the 5-HT1a gene regulate conditioned pain modulation in fibromyalgia patients and healthy controls. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277427. Doi: 10.1371/journal.pone.0277427

Umemura GS, Furtado F, Dos Santos FC, Gonçalves BDSB, Forner-Cordero A. Is Balance Control Affected by Sleep Deprivation? A Systematic Review of the Impact of Sleep on the Control of Balance. *Front Neurosci*. 2022 May 16;16:779086. Doi: 10.3389/fnins.2022.779086

Yao R, Yao L, Yuan C, Gao BL. Accuracy of Calf Circumference Measurement, SARC-F Questionnaire, and Ishii's Score for Screening Stroke-Related Sarcopenia. *Front Neurol*. 2022 Apr 29;13:880907. Doi: 10.3389/fneur.2022.880907

Wagner JM, Rhodes JA, Patten C. Reproducibility and minimal detectable change of three-dimensional kinematic analysis of reaching tasks in people with hemiparesis after stroke. *Phys Ther*. 2008 May;88(5):652-63. Doi: 10.2522/ptj.20070255

Wang J, Gao L, Yang YL, Li YQ, Chang T, Man MH, et al. Low Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Were Associated with Poor Short-Term Functional Outcome and Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2017;54(9):7335-7342. Doi: 10.1007/s12035-016-0236-1

Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798-804. Doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x

Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. Doi: 10.1161/STR.0000000000000098

Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2010;41(10):2309-15. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588723

Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. JAMA. 2006;296(17):2095-104. Doi: 10.1001/jama.296.17.2095

Wu YT, Yu HK, Chen LR, Chang CN, Chen YM, Hu GC. Extracorporeal Shock Waves Versus Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Upper Limb Spasticity: A Randomized Noninferiority Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(11). Doi:10.1016/j.apmr.2018.05.035

**c) Descrever os resultados anuais esperados, decorrentes da execução do projeto, seus indicadores e respectivas metas a serem atingidas:**

O protocolo de pesquisa do presente projeto será publicado em um artigo científico ainda no primeiro ano, e os demais artigos serão publicados ao final do segundo ano de projeto.

**d) Descrever os produtos gerados com a execução do projeto, seus indicadores e metas:**

Produto esperado Ano II	Indicador (n)	Metas (%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora recuperação motora;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação Fugl-Meyer;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de 7 pontos na escala (10% do total da escala de 66 pontos);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da Independência Funcional;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escala de Medida de Independência Funcional (MIF);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de 10 pontos no escore total da escala MIF;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da Força muscular;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escala Medical Research Council (MRC);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da 10% na escala MRC;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da dor (ombro doloroso do hemiplégico);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escala Visual Analógica (EVA);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de 30% da dor medida pela EVA, para os pacientes que reportarem dor nas avaliações basais;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da Qualidade de Vida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escala <i>Stroke Impact Scale</i> (SIS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora de força (9,2 pontos), atividades da vida diária (5,9 pontos), mobilidade (4,5 pontos) e função manual (17,8 pontos);</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora da marcha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de caminhada de 10m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da velocidade de pelo menos 0,14 m/s.</li> </ul>

**e) Descrever as atividades de monitoramento e de avaliação e seus respectivos valores:**

O monitoramento será realizado através de avaliações periódicas de todos os pacientes que forem incluídos no estudo.

O projeto será acompanhado pelo Escritório de Gestão de Projetos da Instituição. O monitor de pesquisa, acompanhado pelo pesquisador responsável quando necessário, realizará reuniões mensais de acompanhamento de status, nas quais será apresentada a evolução do andamento do projeto, as dificuldades e os problemas no período, e as lições aprendidas. Os documentos utilizados nestas atividades são: Estrutura Analítica de Projetos e Matriz de Riscos. Documentos estes já estão consolidados entre os setores de Pesquisa e Escritório de Gestão de Projetos. Segue abaixo o Plano de Atividades do Monitor de Pesquisa.

O Cronograma apresentado será submetido ao Escritório de Gerenciamento de Projetos da Instituição, que aplicará a metodologia de Gerenciamento de Projetos do PMI (*Project Management Institute*).

A metodologia consiste em reuniões mensais com o Pesquisador Principal e demais membros da equipe, analisando as evidências quanto a execução das atividades descritas nos itens IX. Cronograma de Atividades e Objetivos e Cronograma de Atividades – Etapas, análise de riscos e lições aprendidas.

É parte da metodologia, a elaboração de um Plano de Gerenciamento de Riscos e a Coleta de Lições Aprendidas.

Nessas reuniões, o Gerente de Projetos designado para efetuar o Monitoramento e Controle deste projeto, analisará o cronograma de atividades, em conjunto com a equipe técnica da pesquisa (atividades previstas x atividades realizadas), o Plano de Gerenciamento de Riscos, onde são analisados os riscos que eventualmente tenham ocorridos, verificando no cenário para os próximos meses, novos Riscos e Oportunidades para a melhoria do processo, (atualização do Plano de Gerenciamento de Riscos).

A coleta das Lições aprendidas ao longo do mês, é analisada e ações de correções são tomadas.

É divulgado mensalmente para a Direção do Centro de Pesquisa, relatório específico relatando o andamento do projeto e a ATA de Reunião de Monitoramento e Controle.

## Plano de Atividades do Monitor de Pesquisa

Justificativa	Atividades
Desenvolver apoio ao pesquisador responsável e aos pesquisadores executantes envolvidos no Projeto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preparação e organização dos documentos regulatórios;</li> <li>- Preparação do fluxo de coleta e registro eletrônico de dados;</li> <li>- Organização do fluxo de recrutamento e inclusão de pacientes;</li> <li>- Comunicação institucional entre os pesquisadores e departamentos do Instituto.</li> </ul>
Monitorar o projeto, coleta de dados, levantamentos estatísticos, coordenar as fichas de avaliação dos serviços de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Condicionamento Físico, Serviço Social, Psicologia e Nutrição, agendar e acompanhar as atividades educacionais e de tratamento funcional de cada paciente emitindo relatórios e pareceres sobre o andamento da mesma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar os agendamentos dos pacientes para triagem e inclusão no estudo;</li> <li>- Acompanhar e registrar as faltas, desistência e perda de seguimento dos pacientes;</li> <li>- Monitorar a coleta e qualidade dos dados referentes às avaliações de todos os serviços envolvidos no projeto;</li> <li>- Elaborar relatórios de monitoria para o escritório de gestão de projetos;</li> </ul>
Atender os profissionais do Centro de Pesquisa para esclarecimento de dúvidas e encaminhamentos, ao pesquisador, de dificuldades na execução da operação;	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ter conhecimento detalhado do protocolo de pesquisa;</li> <li>- Comparecer às reuniões de status e apresentar os resultados de triagem e inclusão para acompanhamento do "n";</li> <li>- Gerar relatórios de andamento do estudo;</li> <li>- Monitorar e encaminhar ao pesquisador principal as dificuldades na execução do estudo.</li> </ul>
Coordenar e monitorar a coleta dos estudos de radiografia simples, ultrassonografia, termografia, análise da marcha, eletroencefalografia de alta definição, alimentando as planilhas de dados coletados e construindo a planilha "cega" para análise estatística;	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorar os dados coletados provenientes de radiografia simples, ultrassonografia, termografia, análise da marcha, eletroencefalografia de alta definição;</li> <li>- Alimentar a planilha de dados;</li> <li>- Atentar para o "cegamento" e sigilo da planilha para futura análise estatística.</li> </ul>
Monitorar a entrega e o devido recebimento dos actígrafos de cada sujeito da pesquisa	-Monitorar e registrar entrega de equipamentos para os sujeitos de pesquisa.
Assessorar as atividades de campo sugeridas pelo pesquisador	- Assessorar o pesquisador em possíveis atividades sugeridas pelo investigador, como, por exemplo, checagem de listas de pacientes elegíveis, contatos com outros serviços da instituição para resolução de dificuldades, entre outros.

### f) Descrever a abrangência do projeto quanto a:

I. O Instituto de Reabilitação Lucy Montoro se beneficiará diretamente do projeto, mas com um benefício indireto para todas as instituições de reabilitação, CNES: 5451612.

II. Dimensão Geográfica: Pessoas com AVC que atendam aos critérios de elegibilidade para a pesquisa advindas de todos os municípios do Estado de São Paulo.

**g) Quando aplicável, descrever formas de disseminação dos resultados do projeto, tais como: eventos científicos, oficinas, material de divulgação/publicação, dentre outras formas:**

O projeto será divulgado através de publicações científicas, eventos científicos, congressos médicos nacionais e internacionais, cartazes e pôsters, e publicação em revista local (Acta Fisiátrica). Para os Gestores do SUS faremos divulgação eletrônica (site da Instituição e do Centro de Pesquisa) sobre a metodologia empregada e os resultados obtidos.

Será disponibilizada no site institucional a versão simplificada em pdf do Manual do AVC, elaborado pela equipe da pesquisa, sendo acessível a todos os colaboradores e Gestores do SUS.

O Curso Educacional Online, disponível no site institucional da Instituição, para uso na atenção primária.

**h) Apresentar Organograma e Quadro de Atribuições, bem como currículo Lattes par aos principais atores envolvidos no projeto, incluindo a equipe executora e ressaltando a formação e experiências relevantes ao projeto:**

O estudo será dirigido pela **Profa Dra Marta Imamura**, com o apoio de uma seleta equipe multidisciplinar do Instituto de Medicina Física e Reabilitação do HCFMUSP:

MARTA IMAMURA<sup>1</sup>, ANDRÉ TADEU SUGAWARA<sup>2</sup>, GILSON TANAKA SHINZATO<sup>3</sup>, LEANDRO HEIDY YOSHIOKA<sup>4</sup>, SABRINA SAEMY TOME UCHIYAMA<sup>4</sup>, VALESKA BEATRICE FERREIRA<sup>4</sup>, ARTUR CESAR AQUINO DOS SANTOS<sup>5</sup>, FERNANDA DE TOLEDO GONÇALVES<sup>6</sup>, TATIANE ASSONE CASSEB<sup>7</sup>, DENISE VIANNA MACHADO AYRES<sup>8</sup>, DENISE RODRIGUES TSUKIMOTO<sup>9</sup>, ANDRÉ LUIS DA SILVA<sup>10</sup>, ROSIMEIRE ALVES DE AMORIM<sup>11</sup>, ROSANA APARECIDA DE FREITAS LOPES<sup>12</sup>, MARIA INÊS NACARATO<sup>13</sup>, ANA CLARA PORTELA HARA<sup>14</sup>, ÉRICA DE CASTRO LEITE<sup>15</sup>, SIMONE HITOMI OSHIRO<sup>16</sup>, FABIO PACHECO MUNIZ DE SOUZA CASTRO<sup>17</sup>, ARTURO FORNER CORDERO<sup>18</sup>, LINAMARA RIZZO BATTISTELLA<sup>19</sup>

1. Professora Associada do Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
2. Doutor em Ciências, Médico assistente do Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
3. Chefe do Ambulatório de Ondas de Choque do Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
4. Médico assistente da Unidade de Internação do Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

5. Monitor de Pesquisa Clínica do Centro de Pesquisa Clínica do Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
6. Pesquisadora Científica do Laboratório de Polimorfismo Genético e Saúde Humana - LIM40 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, situado Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7. Pesquisadora Colaboradora do Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
8. Diretora Técnica de Saúde – Fisioterapia. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
9. Diretora Técnica de Saúde - Terapia Ocupacional. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
10. Diretor Técnico de Saúde – Enfermagem. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
11. Coordenador de Assistência Social. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
12. Chefe do Serviço de Nutrição. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
13. Chefe do Serviço de Fonoaudiologia. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14. Coordenadora do Serviço de Psicologia. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
15. Profissional de Educação Física. Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
16. Pesquisadora do Centro de Pesquisa Clínica do Instituto de Medicina Física e de Reabilitação (IMREA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
17. Diretor Executivo. Instituto Lucy Montoro de Reabilitação.
18. Professor Associado. Coordenador do Laboratório de Biomecatrônica do Departamento de

Engenharia Mecatrônica e Sistemas Mecânicos da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

19. Professora Titular do Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**i) Plano de Atividades do Projeto:**

O estudo terá a duração de 36 meses.

Iniciaremos a coleta dos dados tão logo este projeto seja aprovado, tendo em vista que já possuímos uma equipe treinada para a execução. Acreditamos que a coleta dos dados terminará em novembro de 2025, sendo os últimos meses do estudo dedicados à análise e publicação dos resultados.

Os processos de compras e contratações será realizado pela Fundação Faculdade de Medicina, atendendo seu Regulamento de Compras e Contratações, disponível em ([http://extranet.ffm.br/Manuais/Manuais/Regulamento\\_Compras\\_12\\_2018.pdf](http://extranet.ffm.br/Manuais/Manuais/Regulamento_Compras_12_2018.pdf)). Os pagamentos serão realizados por meio da Fundação Faculdade de Medicina, por solicitação de pagamento eletrônica (SPE), conforme as normas e regulamentos internos da Instituição.

Após realização do projeto os equipamentos adquiridos serão doados à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, ente federativo que anuiu com a realização do projeto.

Equipamentos	Cronograma de Atividades	Descrição Projeto
03 - Ultrassom Lumify	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li><li>• Guiar procedimento grupo intervenção</li></ul>	I- Avaliação da presença de sarcopenia e alteração muscular I.3 Guiar bloqueio nervo supraescapular Localização de estruturas anatômicas
02 - Sistema de Ativação e Monitoração Neuromuscular Automático	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li><li>• Tratamento grupo intervenção</li></ul>	I- Avaliação Muscular I.3 Força Muscular
20 - Unidades do Actigrafos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li></ul>	I- Avaliação do Sono
03 - Ultrassom Portátil	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li></ul>	I- Avaliação da presença de sarcopenia e alteração muscular I.3 Guiar bloqueio nervo supraescapular Localização de estruturas anatômicas
01 - Analisador Genético	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li></ul>	I- Avaliação de polimorfismos genéticos e ancestralidade
01 - Equipamento de Bioimpedância	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li></ul>	D - Avaliação do Estado Nutricional através da Bioimpedância
05 – Algômetros	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliações Basais</li><li>• Avaliações Pós</li><li>• Guiar procedimento grupo intervenção</li></ul>	I - Avaliação da presença sensibilização periférica II – Determinação do ponto de maior dor para aplicação de bloqueio paraespinhoso.

### Rotina da Avaliação Clínica

As avaliações das medidas funcionalidade, força muscular, sensibilização periférica e central, e qualidade de vida serão realizadas sempre por avaliador devidamente treinado e cego para o tipo de intervenção recebida. Serão realizadas duas avaliações:

- 1 - Avaliação basal, antes do início do tratamento
- 2 - Avaliação após o final do tratamento (até uma semana após o final do tratamento)

### Detalhamento das Avaliações

Desfecho	Avaliações Basais	Avaliações após final do Tratamento
Demográficos	Anamnese Exame físico Avaliação de Limiar Motor (EMT) Avaliação Psicológica Polimorfismos genéticos; PREP-2 (Predict Stroke Outcome) NIHSS	Não se aplica
Funcionalidade	Fugl-Meyer MIF MRC Escala Modificada de Ashworth TC10m TUG Escala de Epworth Finger Tapping Handgrip test Teste senta-levanta Testes de controle postural sobre plataforma de forças	Fugl-Meyer MIF MRC Escala Modificada de Ashworth TC10m TUG Escala de Epworth Finger Tapping Handgrip test Teste senta-levanta Testes de controle postural sobre plataforma de forças
Dor	EVA Algometria	EVA Algometria
Qualidade de Vida	SIS	SIS
Outras avaliações.	Avaliação do estado nutricional; Nível de Atividade Física; Actigrafia da atividade física; Actigrafia da qualidade do sono; Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; Ultrassonografia.	Avaliação do estado nutricional; Nível de Atividade Física; Actigrafia da atividade física; Actigrafia da qualidade do sono; Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; Ultrassonografia.