UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Neuroplasticidade: uma abordagem neurocientífica do cérebro em transformação

Laís Monteiro Salomão

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Profª Dra. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2021

Este trabalho de conclusão de curso é dedicado
à Maria Rita Monteiro Salomão, que me ensinou
muito sobre a vida com a sua sensibilidade ímpar,
a quem eu tenho o prazer de chamar de Mãe e Amiga.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
5. CONCLUSÃO	22
6. BIBLIOGRAFIA	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	*Acidente Vascular Encefálico*
BDNF	*Brain-derived neurotrophic factor*
COMT	*Catecol metil-transferase*
DAT	*Transportador de dopamina*
LTP	*Long-term potentiation*
SNC	*Sistema nervoso central*
SNP	*Single-nucleotide polymorphism*

RESUMO

Salomão, L.M. **Neuroplasticidade: uma abordagem neurocientífica do cérebro em transformação.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Neuroplasticity; Stroke;

INTRODUÇÃO: O cérebro humano é um órgão dinâmico e altamente adaptável, capaz de se reestruturar em função de novas exigências ambientais ou das limitações funcionais impostas por lesões cerebrais. Essa adaptação é denominada neuroplasticidade, um conceito amplo que engloba desde alterações resultantes do processo de memória e aprendizagem até a resposta frente a lesões vasculares. Após um acidente vascular encefálico, ocorrem diversas alterações plásticas para compensar a perda de função em áreas que foram prejudicadas. Entre elas, pode-se citar o remodelamento dendrítico, crescimento axonal e formação de novas sinapses. A neuroplasticidade, no entanto, não é um processo exclusivo de acidentes vasculares e patologias, e ocorre ao longo de toda vida. **OBJETIVO:** Demonstrar os dados científicos atuais sobre neuroplasticidade e discutir os mecanismos moleculares envolvidos e as repercussões anatômicas e fisiológicas que acontecem no sistema nervoso central durante esse processo. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa com enfoque na literatura recente (artigos publicados nos últimos 10 anos) que abordam a neuroplasticidade como mecanismo do sistema nervoso central para se adaptar ao ambiente, principalmente após acidente vascular encefálico com comprometimento grave da função cerebral. O banco de dados utilizado foi o PubMed (artigos exclusivamente em inglês) e as palavras-chave foram: “neuroplasticity” e “stroke”. No período de 2011 a agosto de 2021, foram encontrados 1155 artigos publicados, demonstrando a relevância do tema. **RESULTADOS:** A neuroplasticidade tem sido descrita de forma detalhada pelos estudos atuais e é divida em neuroplasticidade regenerativa, axônica, sináptica e dendrítica. Sabe-se hoje que após um AVE, diversos fatores estão envolvidos na recuperação do paciente como a localização lesional, condições sócio-ambientais e estilo de vida, idade do paciente, variações genéticas, educação formal, exercício físico, entre outras. **CONCLUSÃO:** A neuroplasticidade faz parte do ser humano e é responsável pelo aprendizado, pelo comportamento, pelas memórias cognitivas e motoras e também pela recuperação de pacientes após acidente vascular encefálico. Graças a atual compreensão da plasticidade neural, os pacientes após-AVE possuem melhor prognóstico agora que são vistos como indivíduos com potencial de recuperação.

1. INTRODUÇÃO

Até o final do século XX, o cérebro era compreendido como um órgão que se assemelhava a uma máquina complexa composta de peças com funções específicas. Isso significava que cada uma dessas peças representava uma função mental geneticamente pré-determinada e, portanto, imutável. Essa concepção, chamada de localizacionismo, sugeria que cada parte anatômica cerebral era responsável por uma função (Finger e Stein, 1982). O localizacionismo estendeu-se também aos sentidos (visão, tato, audição, paladar, etc), ou seja, teorizou-se que cada sentido possuiria um tipo de célula receptora especializada que quando estimulada enviaria um sinal elétrico (por meio do nervo) a uma área completamente específica do encéfalo, capaz de decodificar aquele sinal. Assim, uma área anatômica cerebral responsável por um dos sentidos não poderia decodificar o sinal de outro. Essa visão de um cérebro fisicamente estruturado, no qual cada função tem uma localização exata, deixava pouco espaço para a neuroplasticidade (a capacidade de mudança, adaptação e formação de novos neurônios do sistema nervoso) e isso significaria que ao sofrer danos, o cérebro não poderia recuperar sua função perdida (Doidge, Norman, 2019).

A teoria localizacionista ganhou força em 1861, quando Paul Broca descobriu uma área cerebral no lobo frontal esquerdo responsável pela linguagem (Doidge, 2007). Por meio de exames *post mortem* de seus pacientes, Broca observou que aqueles que haviam perdido suas habilidades de fala após um acidente vascular encefálico (AVE) tinham uma lesão em uma mesma área anatômica. Assim, ele pode relacionar essa área diretamente com a expressão da linguagem (área conhecida até hoje como “área de Broca”). Na época, essa descoberta foi amplamente divulgada como uma comprovação do localizacionismo que tinha como expressão “uma função, uma localização” (Finger e Stein, 1982).

Apenas em 1989, Springer e Deutsch mostraram que 95% dos destros têm a linguagem processada em seu hemisfério esquerdo e os 5% restantes a processam no hemisfério direito (Springer e Deutsch, 1989) . Além disso, um estudo posterior feito por eles demonstrou que 15% dos canhotos processam a linguagem bilateralmente em seus hemisférios cerebrais (Springer e Deutsch, 1999). Isso demonstrou que embora a

linguagem tendesse a ser processada pelo hemisfério esquerdo, como afirmado por Broca, ela não era exclusiva desta área anatômica.

Em 1969, Bach-y-Rita conduziu uma série de experimentos que atualmente são vistos como as primeiras evidências experimentais para a neuroplasticidade. Para entender como a visão funcionava, Bach-y-Rita inseriu eletrodos no cérebro de um gato e mediu as descargas elétricas do processamento visual. Quando uma imagem era mostrada para o gato, os eletrodos capturavam um pico elétrico, que indicava que a imagem era processada pelo animal. Entretanto, quando a pata do gato era tocada, a área recrutada pelo estímulo visual também era ativada, o que indicava que essa mesma área anatômica processava tanto a visão quanto o tato (Murata, Cramer e Bach-y-Rita, 1965). Com isso, Bach-y-Rita demonstrou que a teoria localizacionista de "uma função, uma localização" não estava correta e que, ao contrário, o cérebro era polissensorial, ou seja, as áreas sensoriais eram capazes de processar sinais de mais de um sentido (Bach-y-Rita, 1967).

Assim, a visão de um cérebro localizacionista foi perdendo espaço para uma compreensão de um sistema nervoso mais dinâmico, adaptável e capaz de se reorganizar, o que foi chamado de neuroplasticidade. A neuroplasticidade pode ser definida como a habilidade do sistema nervoso de mudar sua atividade em resposta a estímulos internos ou externos por meio da reorganização de sua estrutura, funções e conexões (Mateos-Aparicio e Rodríguez-Moreno, 2019). Dados científicos atuais sugerem que a cada atividade, o cérebro muda a própria estrutura, aperfeiçoa seus circuitos e fica mais apto às diversas tarefas (Chang, 2014).

Na década de 90, foi conduzido um experimento que comparou ratos que viveram em ambientes enriquecidos (com circuitos, espelhos, rodas, escadas, labirintos etc.) com ratos que viveram em ambientes não enriquecidos (gaiolas comuns de biotério). Análises *post mortem* mostraram que os cérebros dos ratos que viveram em ambientes enriquecidos apresentavam maior quantidade de neurotransmissores e sinapses, maior massa encefálica, melhor vascularização cerebral e maior quantidade de espinhos dendríticos, fundamentais para conexão entre neurônios e formação de novas sinapses (Rosenzweig, 1996). Isso foi fundamental para mostrar a interdependência da neuroplasticidade com os estímulos ambientais. Além disso, um

outro estudo demonstrou que a quantidade de acetilcolina, um neurotransmissor fundamental para aprendizagem, é mais alta nos ratos treinados para resolver problemas espaciais complexos do que naqueles treinados para resolver problemas mais simples (Renner e Rosenzweigh, 1987). Em relação às pessoas, exames *post mortem* mostraram que a educação formal aumenta o número de conexões interneurais (Jacobs e Scheibel, 1993) e, portanto, aumenta a capacidade cognitiva do indivíduo.

Ao longo da maior parte do século XX, o prognóstico para pacientes que sofreram um AVE (acidente vascular encefálico) era extremamente ruim e suas lesões eram vistas como incuráveis. Entretanto, com os avanços científicos sobre a neuroplasticidade em conjunto com os exames de neuroimagem, foi possível que esses pacientes tivessem recuperações funcionais significativas. Sabe-se que o AVE é uma doença cerebral vascular caracterizada por alta morbidade, mortalidade e incapacidade (Roth, et al. 2017). No Brasil, o AVE corresponde à primeira causa de sequelas crônicas na população (Camargo et al., 2005). A interrupção de fluxo sanguíneo que ocorre no AVE, segundo Kuriakose (2020), priva neurônios, glia e células vasculares de oxigênio e glicose, causando o infarto do tecido cerebral afetado. Circundando o núcleo da região isquêmica, existe uma área chamada zona de penumbra, onde a isquemia é incompleta. Nesse local, a lesão celular é reversível com tanto que o fluxo sanguíneo volte ao normal, ou seja, é uma área com grande potencial neuroplástico. As sequelas encontradas nos pacientes após AVE dependem da área afetada e compreendem: afasia, déficits cognitivos, sensoriais ou motores, disfagia, entre outros (Grefkes e Ward, 2014).

De acordo com a literatura atual, alguns dos fatores que irão influenciar a recuperação funcional de pacientes pós-AVE são as terapias neuroprotetoras (tanto farmacológicas quanto fisioterápicas) na fase aguda, a gravidade do AVE, inflamação local, genética e a restauração vascular do local comprometido (Becker, 2010; Saver, 2010). Além disso, há uma clara relação entre a melhora funcional e o início da reabilitação, indicando que o tratamento logo após a lesão ajuda no prognóstico (Salter, Jutai *et al.*, 2006).

Assim, essa revisão pretende demonstrar não apenas como ocorre a neuroplasticidade, mas também trazer uma nova perspectiva a respeito da recuperação

de pacientes que sofreram AVE e que antes tinham suas lesões consideradas como incuráveis.

2. OBJETIVO(S)

Demonstrar os dados científicos atuais sobre neuroplasticidade e discutir os mecanismos moleculares envolvidos e as repercussões anatômicas e fisiológicas que acontecem no sistema nervoso central durante esse processo e com isso, mostrar que a neuroplasticidade não é um processo exclusivo da infância e acontece ao longo de toda a vida. Também pretende-se evidenciar como a educação formal, as atividades intelectuais e exercícios físicos ajudam no processo de reorganização cerebral e, consequentemente, processos neuroplásticos.

A abordagem principal será a de pacientes que sofreram lesão vascular cerebral grave e que tiveram recuperações funcionais e estruturais significativas.
O objetivo desta abordagem é entender quais as variáveis influenciam na recuperação destes pacientes e como os tratamentos (farmacológicos e fisioterápicos) ajudam nesse processo. Com isso, pretende-se mostrar como devemos repensar nosso modelo de cérebro, agora que temos evidências de que ele está sempre em transformação.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

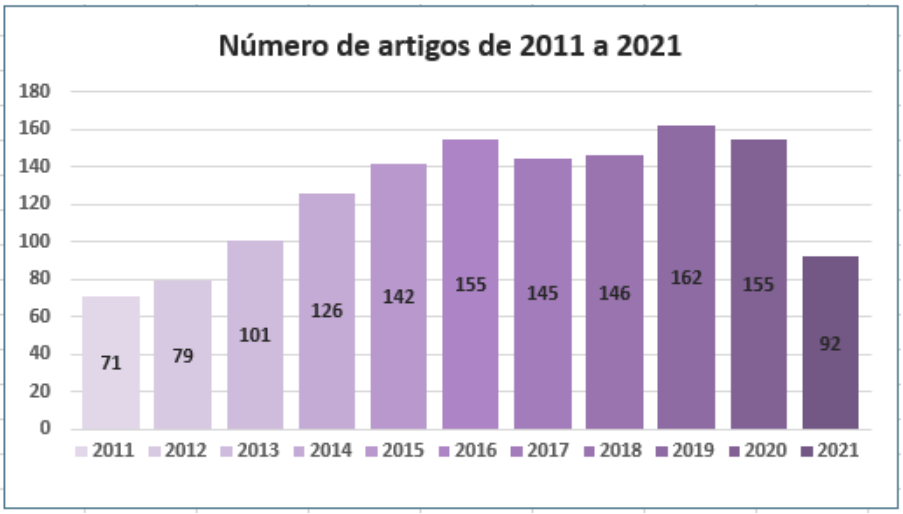
Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa com enfoque na literatura recente (artigos publicados nos últimos 10 anos) que abordam a neuroplasticidade como mecanismo do sistema nervoso central para se adaptar ao ambiente, principalmente após acidente vascular encefálico (AVE) com comprometimento grave da função cerebral.

3.1. Estratégias de pesquisa

O banco de dados utilizado foi o PubMed (artigos exclusivamente em inglês) e as palavras-chave foram: “neuroplasticity” e “stroke”. No período de 2011 a agosto de 2021, foram encontrados 1155 artigos publicados (Gráfico 1). Além dos artigos, foram usadas para essa revisão os seguintes livros: “O cérebro que se transforma” (Doige,

Norman. O Cérebro que se transforma. 13ª ed. Rio de Janeiro: Record, 2019) e “A neurocientista que curou seu próprio cérebro” (Taylor, Jill Bolte. A Cientista que curou seu próprio cérebro. São Paulo: Ediouro, 2008), ambos extremamente relevantes para o tema.

Grafico 1 - Artigos encontrados no PubMed no período de 2011 a Agosto/2021



Fonte: Compilado de artigos encontrados no PubMed pelas palavras-chave “neuroplasticity” e “Stroke” no período de 2011 a agosto de 2021.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos incluídos nesta revisão foram os que relacionaram as duas palavras-chave (“neuroplasticity” e “stroke”) e que tiveram abordagens neurocientíficas, ou seja, que demonstraram “como” e “porquê” a neuroplasticidade ocorre, quais os mecanismos moleculares, genéticos e fisiológicos envolvidos e qual a implicação disso para reabilitação de pacientes após AVE.

Não foram utilizados artigos que focaram exclusivamente na reabilitação fisioterápica. Além disso, também não foram considerados artigos que não estavam disponibilizados gratuitamente na íntegra.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

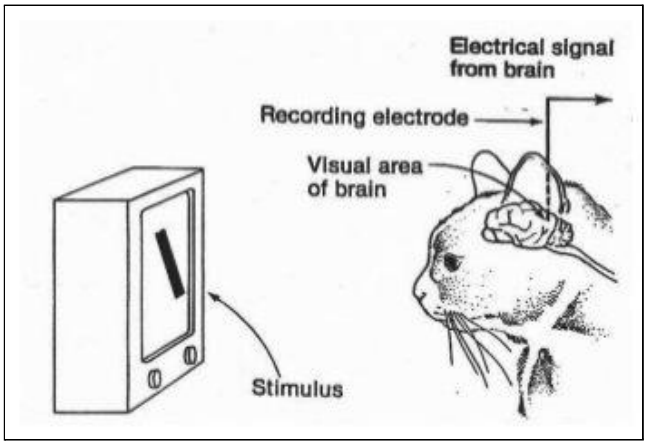
4.1 Descobertas e comprovações da neuroplasticidade

A neuroplasticidade é um conceito amplo e refere-se à capacidade do sistema nervoso de se modificar em resposta ao ambiente, a uma lesão ou mesmo a um processo de aprendizagem e memória (Mateos-Aparicio e Rodríguez-Moreno, 2019). O grau de neuroplasticidade varia muito de acordo com a idade do indivíduo: durante o desenvolvimento ontogenético, o sistema nervoso é extremamente plástico e moldado pelo genoma e pelo ambiente. Entretanto, depois que o organismo ultrapassa essa fase e atinge a maturidade, sua capacidade plástica se modifica e fica mais restrita (Chang, 2014). Isso explica porque as crianças, em geral, possuem maior facilidade para aprender novas habilidades e novos idiomas: o número de sinapses em cérebros de crianças é 50% maior que nos cérebros maduros (Bavalier e Neville, 2002). Durante o período da adolescência ocorre uma gigantesca fase de “podas” neuronais (do inglês, *pruning)*, na qual diversas conexões sinápticas são perdidas e o número de neurônios é reduzido (Paolicelli *et al*., 2011). Esse processo faz parte do desenvolvimento saudável do sistema nervoso, já que durante ele ocorre o refinamento sináptico: neurônios e vias sinápticas que foram muito utilizadas são reforçadas e, da mesma forma, as vias sinápticas que não foram são perdidas (Filipello *et al*., 2018).

Em 1981, David H. Hubel e Torsten N. Wiesel ganharam o prêmio Nobel de medicina e tiveram uma contribuição fundamental para a compreensão da neuroplasticidade. Para entender como a visão é processada no sistema nervoso central, eles mapearam o córtex visual de gatos (figura 1) e descobriram que havia um período crítico no qual a retina desses animais precisava receber estímulos luminosos para que na fase adulta tivessem uma visão desenvolvida normalmente. Esse período crítico era da terceira à oitava semana de vida. Assim, os pesquisadores costuraram uma das pálpebras desses animais no período crítico para que um de seus olhos não recebessem estímulo visual. Posteriormente, quando os animais atingiram a fase adulta eles descosturaram a pálpebra do animal e, como era de se esperar,ele estava cego em um dos olhos. Entretanto, quando Hubel e Wiesel examinaram a parte cerebral relativa ao olho cego, descobriram que ela estava processando o input visual do olho que

enxergava normalmente, ou seja, e córtex cerebral era capaz de se reorganizar em função dos estímulos que recebia e nenhuma parte ficava “ociosa” (Hubel & Wiesel, 1962).

Figura 1 - micro mapeamento visual de gatos feita por Hubel e Wiesel, 1962.



Fonte: Nguyen, Anh & Yosinski, Jason & Clune, Jeff. (2019). Understanding Neural Networks via Feature Visualization: A Survey.

Graças às descobertas feitas por Hubel e Wiesel, o conceito sobre “período crítico” foi introduzido nos estudos sobre neuroplasticidade. É chamado de “período crítico” ou “janela de oportunidade” os períodos em que predominam a plasticidade de uma área cerebral. Nele, ocorrem alterações no cérebro relativas a uma função, aumentando sua potencialidade de desenvolvimento e aprendizado (Domingues, 2007).

Na atualidade, por exemplo, bebês que nascem com defeitos congênitos na visão, são operados precocemente (durante o período crítico) e isso faz com que elas desenvolvam uma visão normal na fase adulta (Huttenlocher, 2002).

4.2 Tipos e características da Neuroplasticidade

4.2.1 Neuroplasticidade Regenerativa

A plasticidade regenerativa compreende a neurogênese, ou seja, a formação de novos neurônios . Aproximadamente até o final do primeiro trimestre de vida embrionária, o embrião já possui cerca de 80% dos neurônios que terá durante sua vida toda. A capacidade proliferativa do sistema nervoso central vai se esgotando ao longo

do desenvolvimento com exceção de áreas como o bulbo olfatório e o giro dentado do hipocampo (Braun e Jessberger, 2014). No hipocampo, a neurogênese na fase adulta contribui com as complexas funções de memória e aprendizado dos indivíduos (Uziel, 2008). Entretanto, mesmo nessas áreas, a neurogênese adulta é limitada em relação à reposição numérica de neurônios.

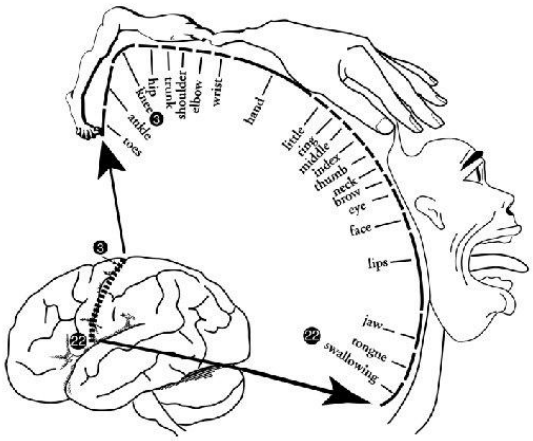
Ao sofrer danos, o cérebro adulto é capaz de compensá-los por meio de novas conexões entre os neurônios sobreviventes, entretanto, o SNC (sistema nervoso central) possui uma capacidade limitada de reparação já que a maioria das regiões cerebrais são desprovidas de células tronco (Fuchs e Flügge, 2014). Rakic (1985), argumentou que uma população estável de neurônios pode ser uma necessidade biológica para espécies cuja sobrevivência depende do comportamento adquirido.

Porém, em um estudo recente após uma explosão nuclear, pesquisadores sabiam que a concentração atmosférica de carbono 14 iria aumentar e que esse radioisótopo é incorporado às células em divisão nos organismos. Assim, por meio da varredura de carbono 14 nos encéfalos desses indivíduos, os pesquisadores descobriram cerca de 700 novos neurônios gerados diariamente no hipocampo de adultos (Spalding, *et al.,* 2013). Além disso, a mesma pesquisa revelou neurogênese no corpo estriado (um dos núcleos basais do diencéfalo). Tal pesquisa foi revolucionária pois os neurônios de recém-nascidos não podem ser detectados por meio da técnica com carbono 14, o que indicava que realmente eram novos neurônios.

4.2.2 Neuroplasticidade Axônica

Em meados dos anos de 1930, o neurocirurgião Wilder Penfield mapeou o córtex cerebral e fez uma divisão entre sistema sensorial e motor, o que ficaria conhecido como “Homúnculo de Penfield” (figura 2). O Homúnculo de Penfield é a representação do corpo humano no córtex cerebral e o tamanho das áreas é diretamente proporcional às sensibilidades locais e aos movimentos (áreas de movimento finos e complexos como os dedos das mãos são grandes, enquanto que áreas com movimento mais grosseiros como dos pés são pequenas).

Figura 2 - Representação do homúnculo de Penfield



Fonte: Modificado de The Cerebral Cortex of Man: A Study of Localization of Function. Penfield W, Rasmussen T. New York: Macmillan; 1950:119;illustration 26b.

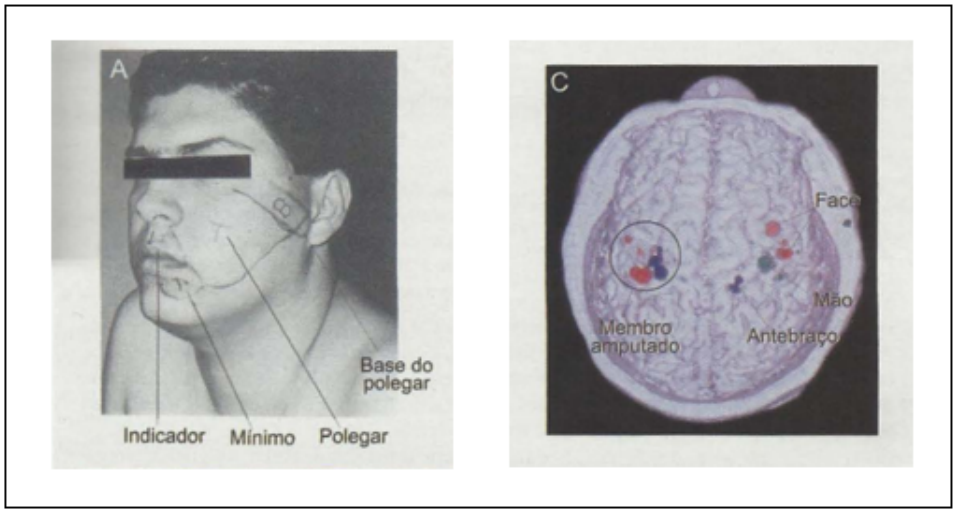
O “homúnculo de Penfield” demonstrou que os mapas cerebrais eram topográficos, o que significa que locais adjacentes do corpo costumam corresponder a áreas adjacentes nos mapas cerebrais (Penfield e Rasmussen, 1950). Nessa época, acreditou-se que esses mapas eram fixos, imutáveis e idênticos em todos os indivíduos.

Alguns anos depois, o neurocientista Michael Merzenich fez um experimento no qual realizou um mapeamento cerebral da mão de um macaco. Posteriormente, ele amputou o dedo médio do animal e, alguns meses depois, fez um novo remapeamento. O mapa cerebral correspondente ao dedo amputado não existia mais e os mapas dos dedos próximos haviam se expandido e passaram a ocupar o local do dedo médio (Merzenich, *et al.,* 1984). Isso aconteceu devido à expansão dos circuitos axônicos correspondentes aos dedos ainda presentes no animal para o local que antes era ocupado pelo dedo que foi amputado.Com esse estudo, Merzenich provou que os mapas cerebrais eram dinâmicos e variam de indivíduo para indivíduo.

Outra contribuição importante para a compreensão da plasticidade axônica foi feita pelo psicólogo Ramachandran que elucidou a “síndrome do membro fantasma” na qual pacientes com membros amputados relataram ter sensações (inclusive dor e formigamento difuso) nestes membros como se eles ainda estivessem presentes (Ramachandran e Hubbard, 2001). Em um paciente que havia tido o braço amputado, a estimulação da face com um cotonete provocava sensações que pareciam vir do

polegar, indicador e dedo mínimo dependendo da exata posição do cotonete (figura 3). Com esse experimento, Ramachandran propôs que no sistema somestésico (constituído por neurônios, sinapses e fibras nervosas que levam estímulos internos e externos para áreas cerebrais superiores onde são transformadas em percepção e emoção) do paciente, os axônios da face estenderam-se às regiões do membro amputado já que estas estavam inativas após a amputação. Dessa forma, houve crescimento de ramos colaterais dos axônios da face para áreas cerebrais que anteriormente eram ocupadas pelo mapa sensorial do braço do paciente e que agora estariam "vazias". Essa parte do córtex mantém a "memória" da representação original (que nesse caso seria o braço amputado). A hipótese foi confirmada em exames de neuroimagem posteriores (figura 3) que mostraram uma desorganização na topografia cerebral dos indivíduos com membros amputados, o que explicaria as sensações do "membro fantasma" (Karl, *et al.,* 2001).

Figura 3 - **A**: Sensações na face do paciente que teve seu braço amputado. **C**: Imagem de ressonância magnética funcional na qual se percebe uma desorganização da topografia corporal no hemisfério cerebral correspondente ao membro amputado (dentro do círculo).



Fonte: **A** modificada de V.S. Ramachandran (1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, vol. 90: pp. 10413-10420; **C** modificado de V. S. Ramachandran e D. Rogers - Ramachandran (2000) Archives of Neurology, vol. 57: pp. 317-320.

4.2.3 Neuroplasticidade dendrítica

Os dendritos podem apresentar plasticidade tanto morfológica quanto estrutural, porém nos indivíduos adultos apenas os espinhos dendríticos estão sujeitas à plasticidade, enquanto nos indivíduos em desenvolvimento, os ramos dendríticos também podem sofrer modificações neuroplásticas (Bono, Jacopo *et al*., 2017). Estima-se que os espinhos dendríticos correspondam a 90% das conexões cerebrais excitatórias. Eles também são responsáveis pelo aumento da superfície de contato dos dendritos e concentram segundos-mensageiros como cálcio (Nimchinsky et al., 2002). Em diferentes espécies de animais foi comprovado uma relação direta entre um maior número de ramificações dendríticas e o enriquecimento ambiental, ou seja, um ambiente complexo com diferentes estímulos (Rosenzweig, 1996).

Os espinhos dendríticos são extremamente instáveis e móveis e em um curto espaço de tempo aparecem novos enquanto outros desaparecem. Essa alta mobilidade ocorre em função da grande concentração de actina (proteína que forma os microfilamentos) no interior dos espinhos. Uma das teorias é a de que os espinhos dendríticos instáveis e móveis são as das sinapses que não se consolidaram pelo processo de memória e aprendizado e os estáveis correspondem às memórias de longo prazo (Harms e Dunaevsky, 2007).

4.2.4 Neuroplasticidade Sináptica

Nos dias atuais, a neuroplasticidade sináptica é considerada uma propriedade universal do sistema nervoso central (Murphy e Corbett, 2009). Estudos demonstraram que fenômenos sinápticos agem diretamente no comportamento dos indivíduos (Murphy e Corbett, 2009).

A potencialização de longa duração, LTP (long-term potentiation) é uma das formas de neuroplasticidade sináptica que explica os complexos processos de aprendizagem e memória. A LTP ocorre no hipocampo e é uma excitação neuronal que se mantém de forma persistente e aumenta a eficiência das sinapses (Maren e Baudry, 1995). Os mecanismos moleculares envolvem o neurotransmissor glutamato, que liga-se aos receptores AMPA (abertura dos canais de sódio e potássio e excitação do neurônio seguinte) e NMDA. O aumento da liberação de glutamato promove ativação

dos receptores ionotrópicos NMDA, levando à excessiva entrada de cálcio para o neurônio seguinte e aumentando o estímulo neural (Gulyaeva, 2021). É possível que os efeitos dessa forma de plasticidade permitam uma reorganização dos mapas corticais e o armazenamento de informações no cérebro (Calabresi, 2003).

A LTP é explicada pela “Lei de Hebb” que demonstrou que a atividade cerebral pode mudar a força das conexões sinápticas entre dois neurônios. Segundo ela, quando dois neurônios são ativados simultaneamente, suas conexões sinápticas são reforçadas e, da mesma forma, quando apenas um está ativo, a conexão entre eles diminui (Hebb, Donald 1949). Segundo ele, em função das experiências individuais, essas conexões sinápticas fortalecidas resultam em memórias consolidadas.

4.3 Reabilitação de pacientes após AVE

O sistema nervoso central possui uma rede neural complexa, com células altamente especializadas. Após um AVE, podem ocorrer perdas neuronais e distúrbios funcionais tanto nas áreas diretamente afetadas como em áreas adjacentes. Como resultado, são observados prejuízos motores, cognitivos e comportamentais (Cerutti, *et a*l., 1997; Cuello, 1997). Apesar de ser mais comum em pessoas com idade avançada, o AVE pode também acometer crianças e adolescentes (Felling e Song, 2014). Os acidentes vasculares encefálicos podem ser isquêmicos e hemorrágicos, o primeiro corresponde a 85% dos casos e ocorre quando há obstrução de uma artéria cerebral devido a um trombo ou êmbolo. Já o AVE hemorrágico ocorre quando há rompimento em um vaso sanguíneo cerebral (Roth, *et al*., 2017).

Nos últimos anos, alguns tratamentos com medicamentos trombolíticos têm ajudado pacientes na recuperação de AVE isquêmico. Entretanto, segundo o “Protocolo gerenciado em acidente vascular cerebral isquêmico” do Hospital das clínicas de São Paulo (2020), esse tratamento farmacológico deve ser feito na fase aguda do AVE, em no máximo até 4 horas e 30 minutos do início do evento. Além disso, é um tratamento que possui restrições como idade do paciente e comorbidades.

Durante boa parte do século XX, os exercícios tradicionais para reabilitação após AVE (tanto de fisioterapia quanto de cognição) concentravam-se nas primeiras semanas após a lesão. Na época, acreditava-se que as funções motoras e cognitivas que o

paciente recuperava nessas semanas de tratamento seria o máximo de melhora que ele poderia atingir (Alawieh, *et al.,* 2018). Essa visão, entretanto, foi modificada depois que o neurocientista Paul Bach-y-Rita argumentou que esse platô atingido pelos pacientes era temporário, ou seja, era parte do ciclo de aprendizagem natural no qual as fases de aprendizagem são seguidas por períodos de consolidação (Bach-y-Rita, 1967). O progresso durante a fase de consolidação está relacionado à produção de proteínas pelos neurônios e a mudanças internas nas quais as habilidades se tornam mais automáticas e refinadas e posterior a essa fase, o indivíduo volta a progredir (Kandel, 2006). Além disso, alguns estudos demonstraram que indivíduos que sofreram um acidente vascular encefálico sofriam de “desuso aprendido”, fenômeno no qual devido às limitações da lesão, os pacientes são induzidos a realizar as tarefas com os membros sadios e evitam utilizar os membros afetados pelo AVE, resultando em atrofia muscular do membro e dificultando a recuperação do mesmo (Mattos, 2013).

Sabe-se, atualmente, que após um AVE isquêmico com danos motores para o paciente ocorre uma reorganização de mapas corticais e áreas motoras adjacentes e contralaterais são recrutadas para a recuperação funcional (Carmichael, 2003). Além disso, grupos de neurônios que estão anatomicamente conectados ao sítio da lesão isquêmica adotam as funções da área lesada, por meio do brotamento axonal, ajudando na recuperação do paciente (Carmichael, 2003; Nudo, 2007). A isquemia é capaz de induzir o brotamento axonal através da reativação de sinapses, o que permite que projeções corticais respondam à liberação de fatores de crescimento (Carmichael, 2003).

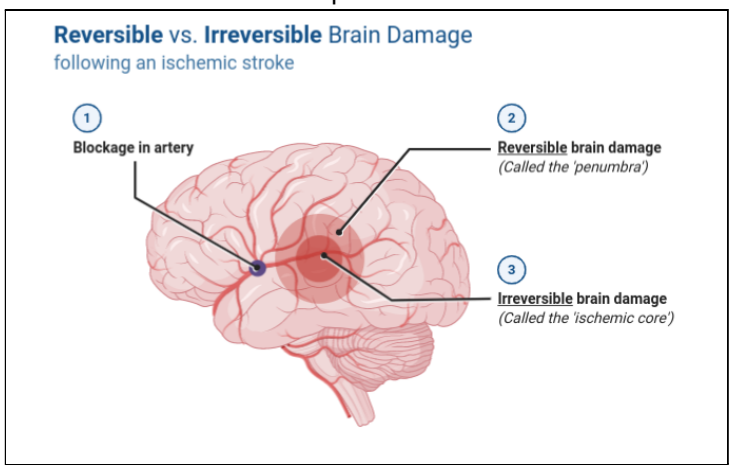
Pesquisas recentes também mostraram que a relação entre neurônio e células gliais (composta por microglia, astrócitos, oligodendrócitos e células ependimárias) é fundamental para a plasticidade neuronal (Wenger, 2021). Os neurônios que sofrem danos devido a um AVE secretam mediadores e estimulam a microglia, que interage com astrócitos, produzindo substâncias tróficas. Isso gera um ambiente homeostático para garantir a sobrevivência do neurônio em regiões lesionadas (Azmitia, 2017). A principal neurotrofina produzida é o BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) que é um fator neurotrófico fundamental para neuroplasticidade por promover a sobrevivência e diferenciação neuronal. O BDNF é liberado pelos neurônios quando uma atividade

exige que dois neurônios específicos se ativem juntos e isso faz com que eles consolidem essa coativação para o futuro. Além disso, essa neurotrofina é responsável pelo crescimento de mielina (revestimento axonal que faz com que a transmissão sináptica entre os neurônios ocorra de maneira eficiente) (Yang, *et al.,* 2020).

4.3.1 Fatores que afetam a recuperação funcional após AVE

As lesões isquêmicas agudas possuem duas áreas distintas: uma central (núcleo isquêmico) que contém neurônios que sofreram necrose e outra periférica denominada zona de penumbra, conforme figura 4 (Hossoman, 2008). A zona de penumbra possui grande potencial neuroplástico, porém durante o AVE os neurônios desta área estão funcionalmente prejudicados pois não há fluxo sanguíneo suficiente. A restauração rápida do fluxo sanguíneo na área de penumbra é fundamental para que ela não se torne uma área de lesão focal (Filippo, *et al.,* 2008). O tecido neuronal na área de penumbra caracteriza-se pela ausência de potenciais de membrana, embora seja capaz de manter a homeostase iônica, o que permite a sobrevivência do neurônio por um curto período de tempo (Rossini, 2003). Os tratamentos farmacológicos disponíveis para o AVE isquêmico visam restabelecer o fluxo sanguíneo na zona de penumbra e por isso o tempo que o paciente leva para ser atendido é fundamental em sua recuperação.

Figura 4 - Área central (núcleo isquêmico) e área periférica (zona de penumbra) em um AVE isquêmico.



Fonte: criado a partir de BioRender.com

Outros fatores de extrema importância para recuperação funcional após AVE são: a localização lesional, condições sócio-ambientais e estilo de vida, idade do paciente e variações genéticas (Haase e Lacerda, 2004).

A localização lesional é fator decisivo no prognóstico. Pequenos danos causados em locais críticos como em uma artéria cerebral média por exemplo podem causar lesões irreversíveis (Irle, 1990). Pacientes que tenham um AVE no hemisfério esquerdo podem apresentar dificuldades na fala ou na compreensão da palavra falada (afasia), enquanto que pacientes com danos no hemisfério direito podem apresentar problemas de percepção. A idade também é um fator decisivo para a recuperação. Segundo um estudo epidemiológico realizado no Brasil em 2014, o número de morbidade hospitalar devido a um AVE cresce de forma diretamente proporcional à idade do paciente, conforme tabela 1. Isso acontece porque alguns fatores de risco para o AVE são a dislipidemia, hipertensão arterial e sedentarismo, fatores comuns em idosos (Smeltzer, *et al.,* 2011).

Tabela 1 - Morbidade hospitalar devido ao AVE no Brasil, em 2014.

Faixa etária	Masculino	Feminino
1 a 4 anos	25	18
5 a 9 anos	31	28
10 a 14 anos	88	54
20 a 24 anos	286	337
30 a 34 anos	741	834
50 a 54 anos	5290	4423
55 a 59 anos	7576	5368
60 a 64 anos	9518	6566
75 a 79 anos	9016	9179
80 anos ou mais	12367	16653
Total	44938	43460

Fonte: Modificado de Ministério da Saúde – DataSus (SIH/SUS).

Outro fator determinante para a recuperação pós-AVE é o estado psicológico do paciente. Gupta e colaboradores (2002) postulam que em consequência às perdas pós-AVE (tanto de capacidade funcional quanto de independência), a depressão é muito comum nestes pacientes. Sua presença está relacionada a uma pior recuperação

dos prejuízos cognitivos e ao maior risco de mortalidade. Além disso, os sintomas depressivos podem diminuir a motivação do indivíduo para as tarefas de reabilitação. Em contrapartida, pacientes com humor positivo tendem a engajar-se mais na reabilitação e costumam apresentar maior sucesso na recuperação (Ostir *et al.*, 2001).

Os polimorfismos genéticos também têm impacto na neuroplasticidade e recuperação pós-AVE (Stewart e Cramer 2017). Os polimorfismos genéticos são variações no DNA frequentes entre os indivíduos de uma população e não diretamente ligados a doenças, mas podem ter impactos significativos em sistemas biológicos, especialmente quando interagem com o ambiente. Um tipo bem comum de polimorfismo genético é o "polimorfismo de nucleotídeo único" ou SNP (do inglês, *single-nucleotide polymorphism*). Os principais exemplos de polimorfismos genéticos que podem impactar a neuroplasticidade incluem polimorfismos para o BDNF e a dopamina (neurotransmissor monoaminérgico).

Como já mencionado anteriormente, o BDNF é um fator neurotrófico extremamente importante para neuroproteção e neuroplasticidade (Cotman e Berchtold, 2002). Esse fator é essencial para o aprendizado, já que ele desempenha papel fundamental no aumento da transmissão sináptica e facilita a potencialização de longo prazo (LTP) (Mang, *et al.,* 2013). O BDNF possui um SNP comum no qual uma adenina substitui uma guanina no nucleotídeo 196, resultando em uma substituição do aminoácido valina por metionina no códon 66 (val66met) (Egan, *et al.,* 2003). Indivíduos com esse polimorfismo mostraram um pior desempenho em resposta a um período de prática de tarefas repetitivas em comparação com aqueles que não tinham o polimorfismo (Kleim, *et al.,* 2006). O polimorfismo do BDNF está ligado diretamente a uma taxa reduzida de aprendizagem cognitiva e motora (Fritsch, *et al.,* 2010; McHughen, *et al.,* 2010). Assim, indivíduos com esse polimorfismo podem ter diferenças na resposta neuroplástica após AVE.

A dopamina, por sua vez, é um neurotransmissor que desempenha um papel fundamental no sistema nervoso central, incluindo controle de impulsos, adicção, recompensas, humor e aprendizagem (Molina-Luna, *et al.,* 2009). Receptores para dopamina são encontrados em diversos locais do sistema nervoso, assim como demonstrado pela tabela 2.

Tabela 2 - Localização anatômica dos principais receptores dopaminérgicos

Receptores	Localizações anatômicas
D_1	Caudado, putamen, accumbens e trato olfativo.
D_5	Hipocampo e hipotálamo.
D_2	Caudado, putamen, accumbens e trato olfativo.
D_3	Áreas límbicas, trato olfativo, accumbens, ilhas Calleja e hipotálamo.
D_4	Córtex frontal, hipocampo e accumbens.

Fonte: Modificado de Arquivos de Neuro-Psiquiatria, vol. 57, (1999). pp: 329-332.

A conexão da dopamina com o córtex motor primário interfere no aprendizado de habilidades motoras e capacidade de memória (Molina-Luna, *et al.,* 2009). A neurotransmissão da dopamina depende de genes que codificam a proteína transportadora de dopamina (DAT), a enzima catecol metil-transferase (COMT) e os receptores de dopamina D1, D2 e D3. A presença de um ou mais polimorfismos ligados a esses genes resulta em aumento ou diminuição da neurotransmissão de dopamina (Pearson-Fuhrhop, *et al.,* 2013). Segundo Stewart e Cramer (2017), indivíduos com polimorfismos que levam a uma diminuição da transmissão de dopamina tendem a apresentar memória de trabalho (operacional) mais fraca, transtornos de déficit de atenção e hiperatividade. Como consequência, pacientes pós-AVE que possuem esses polimorfismos que levam à diminuição da transmissão de dopamina tendem a ter uma recuperação mais lenta (Calabresi, et al., 2007).

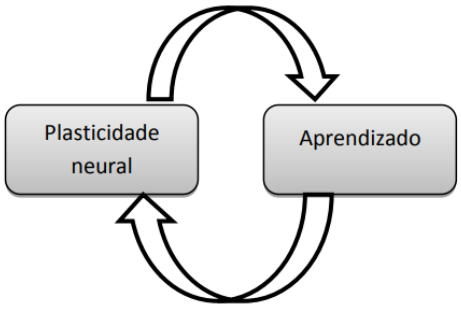
Além dos fatores já citados, outro fator igualmente importante que influencia a recuperação de pacientes após acidente vascular cerebral são as chamadas “reservas cognitivas”. Segundo Dias (2010), as reservas cognitivas estão relacionadas ao desenvolvimento intelectual, ou seja, realizar continuamente tarefas desafiadoras intelectualmente cria novas conexões e novos circuitos entre os neurônios que podem ser recrutados após um acidente vascular e contribuir muito para recuperação dos pacientes.

Após certa idade, é natural que ocorra atrofia cerebral e dilatação dos sulcos e ventrículos, causados por mortes neuronais (Damasceno, 2009). Porém, ao mesmo tempo, ocorrem processos regenerativos como aumento dos dendritos que promovem

reorganização cerebral mesmo em idades avançadas. Nesse sentido, parece haver uma relação direta entre nível de educação intelectual e neuroplasticidade, ou seja, quanto mais ativa e quanto mais estímulos externos a pessoa receber maior será o grau de plasticidade (Vance e Crowe, 2006).

Vale ressaltar que a neuroplasticidade é aprendizado-dependente (figura 5) e não apenas uso-dependente, ou seja, a plasticidade cerebral ocorre por meio do aprendizado assim como o aprendizado estimula a plasticidade (Borella e Sacchelli, 2009).

Figura 5 - Representação da neuroplasticidade aprendizado-dependente



Fonte - modificado de Borella e Sacchelli, 2019.

A plasticidade aprendizado-dependente é acompanhada pelo aumento do número de sinapses e após uma lesão vascular cerebral essa pode ser um modulador neurofisiológico nos tecidos não lesados, o que terá como consequência uma melhor recuperação ou não (Nudo, *et al.,* 2001).

4.3.2 Exercícios físicos e reabilitação de paciente após AVE

A prática de atividades motoras e sua influência na recuperação após uma lesão cerebral é de extrema importância. Há evidências de que o treinamento físico pode trazer adaptações estruturais e funcionais em áreas motoras como gânglio basal, cerebelo e núcleo rubro (Graybiel, 2005; De Zeeuw e Yeo, 2005). Nesse sentido, mais do que a repetição de movimentos, a manipulação de variáveis da prática como a especificidade e a intensidade da tarefa, ajudaram muito o potencial de recuperação (Plautz, *et al.,* 2000). Uma pesquisa recente com indivíduos que sofreram AVE e tiveram paresia em membro superior mostrou que após 4 semanas de sessões diárias

de tratamento com tarefas funcionais, os pacientes tiveram melhoras significativas nas tarefas diárias como tomar banho, lavar a louça, abotoar entre outras (Lindberg, et al., 2004). Em outro estudo semelhante, porém com 8 semanas de tratamento, foi encontrado uma melhora de 20% em relação à independência funcional, incluindo tarefas motoras finas, propriocepção da musculatura e melhora sensorial (Byl, et al., 2003). Assim, as sessões de reabilitação diárias como rotina de exercícios no membro afetado geram melhora motora significativa.

A grande maioria dos tratamentos para pacientes que tiveram danos motores após AVE eram focados exclusivamente no membro afetado (treinamento unilateral). Entretanto, alguns estudos demonstraram que o treino bilateral, que inclui o membro não afetado, traz maiores benefícios para os pacientes (Bracewell, 2003; Luft *et al.,* 2004; Cauraugh *et al.,* 2005). Segundo estes resultados, quando o treinamento ocorre de uma maneira bilateral, o membro afetado apresenta uma melhor performance provavelmente porque nas ações do dia a dia são, em sua maioria, bimanuais. Além disso, quando ocorre um AVE em um dos hemisférios o hemisfério intacto, com o intuito de compensar o lado lesionado, apresenta aumento axonal, expansão de mapas corticais e aumento do número de sinapses por neurônio (Nudo, 2001; Forgie *et al.,* 1996). O treinamento bilateral, portanto, ao estimular tanto o hemisfério intacto quanto o lesionado, parecem influenciar positivamente a recuperação funcional do paciente.

6. CONCLUSÃO(ÕES)

Sendo assim, embora o cérebro humano tenha subestimado a si próprio, a neuroplasticidade é uma propriedade inerente ao ser humano. Ela é responsável pelo aprendizado, pelo comportamento, pelas memórias cognitivas e motoras e também pela recuperação de pacientes após acidente vascular encefálico. O cérebro humano é adaptável, multifuncional e sensível aos estímulos que recebe. Graças à plasticidade neural, temos dados suficientes que comprovam que os exercícios físicos e atividades mentais estimulantes geram cérebros mais saudáveis e que apresentam sinais de envelhecimento mais tardios.

Com os avanços científicos atuais é possível distinguir os diferentes tipos de neuroplasticidade, mecanismos moleculares, fisiológicos e anatômicos envolvidos e suas consequências para a recuperação funcional de indivíduos que sofreram lesão vascular cerebral. Com isso, é possível fazer tratamentos mais assertivos e individualizados. Além disso, com a atual compreensão da plasticidade neural, os pacientes pós-AVE possuem melhor prognóstico agora que são vistos como indivíduos em constante melhora.

Com isso, o cérebro pode ser compreendido como um sistema dinâmico, adaptável, capaz de se reorganizar e em constante mudança.

7. BIBLIOGRAFIA

ALAWIEH A., ZHAO J., and FENG, W. Factors affecting post-stroke motor recovery: implications on neurotherapy after brain injury. Behavioural Brain Research. 2018;340:94–101.

AZMITIA, E. C. 2007. Cajal and brain plasticity: Insights relevant to emerging concepts of mind. Brain Research Reviews, 55, 395–405.

BACH-Y-RITA, P. 1967. Sensory plasticity. Applications to a vision substitution system. Acta neurologica Scandinavica, 43(4), 417–426.

BAVALIER, D. and NEVILLE, H. 2002.”Neuroplasticity, developmental”. In: V. S. Ramachandran, org., Encyclopedia of the Human Brain, vol. 3. Amsterdã: Academic Press, 561.

BRACEWELL, R. M. Stroke: neuroplasticity and recent approaches to rehabilitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1465.

BYL, N.; RODERICK, J.; MOHAMED, O. *et al.* Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. Neurorehabil Neural Repair, 2003;17:176-91.

CALABRESI, P.; CENTOZE, D.; ROSSINI, P.; CUPINI, L. M.; BERNARDI, G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. Lancet Neurology, v. 2, p. 622-629, 2003.

CALABRESI, P.; PICCONI, B.; TOZZI, A.; DI FILLIPPO, M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in neurosciences.* 2007;30(5):211–219.

CAMARGO, E. *et al.,* Stroke in Latin America. Neuroimaging Clin N Am [S.I.], v15, n.2, p. 283-96, May 2005.

CARMICHAEL, T. S. Plasticity of cortical projections after stroke. The Neuroscientist, v.9, p.64-75, 2003.

CAURAUGH, J. H. and SUMMERS, J. J. Neural plasticity and bilateral movements: a rehabilitation approach for chronic stroke. Prog Neurobiol 2005;75:309-20

CERUTTI, S. M., CINTRA, L. and FERRARI, E.A.M. 1997. Behavioural and neuroanatomical correlates of long-term detelencephalation in pigeons. Journal of physiology and Biochemistry, 53, 104.

CHANG, Y. “Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise,” Frontiers in Human Neuroscience, vol. 8, p. 35, 2014.

COTMAN, C. W. and BERCHTOLD N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295–301.

CUELLO, A.C., 1997. Experimental neurotrophic factor therapy leads to cortical synaptic remodeling and compensation foi behavioral deficits. Journal of Psychiatry Neuroscience, 22, 46-55.

DAMASCENO, B. P. Inteligência, aprendizagem e memória na velhice. In. VALLE, L.E.L.R.; ZAREBSKI, G.; VALLE, E.L.R. Neurociências na melhor idade. Ribeirão Preto: Novo Conceito Editora, 2009.

DIAS, A.M. Reserva cognitive: o novo conceito de plasticidade neural associada às funções superiores. Neurociencias, v.6, n.1, 2010.

DOIDGE, Norman. The Brain That Changes Itself: Stories of Personal Triumph from the Frontiers of Brain Science (James H. Silberman Books), Viking Adult, 2007.

DOMINGUES, M.A. Desenvolvimento em aprendizagem. O que o cérebro tem a ver com isso? Canoas: Editora da ULBRA, 2007

ELLIS, A.; FRANKLIN, S. and CRERAR, A. 1994. Cognitive neuropsychology and the remediation of disorders of spoken language. M. J. Ridoch e G. W. Humphreys Orgs., Cognitive neuropsychology and cognitive rehabilitation, pp. 287-316.

FELLING, R.J. and SONG, H., Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery, Exp. Neurol. 2014.

FILLIPO, M.; TOZZI, A.; COSTA, C.; BELCASTRO, V.; TANTUCCI, M.; PICCONI, B.;CALABRESI, P. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. Neuropharmacology, v.55, p.353-362, 2008.

FINGER, S. and STEIN, D. 1982. Brain damage and recovery: Research and Clinical Perspectives. Nova York: Academic Press,45.

FORGIE, M. L.; GIBB, R.; KOLB, B. Unilateral lesions of the forelimb area of rat motor cortex: lack of evidence for use-dependent neural growth in the undamaged hemisphere. Brain Res 1996;710:249-59

FRITSCH, B.; REIS, J.; MARTINOWICH, K.; *et al.,* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron.* 2010;66(2):198–204.

FUCHS, E. and FLUGGE, G. “Adult neuroplasticity: more than 40 years of research.” *Neural plasticity* vol. 2014.

GRAYBIEL, A.M. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol 2005.

GULYAEVA, N.V. Glucocorticoid Regulation of the Glutamatergic Synapse: Mechanisms of Stress-Dependent Neuroplasticity. *J Evol Biochem Phys* 57, 564–576, 2021.

GUPTA, A.; PANSARI, K. and SHETTY, H. 2002. Post-stroke depression. *Int. J. Clin. Pract., 56* (7), 531-537.

HAASE, V. G. e LACERDA, S. S. Neuroplasticidade, variação interindividual e recuperação funcional em neuropsicologia. Temas psicol., Ribeirão Preto , v. 12, n. 1, p. 28-42, jun. 2004.

HEBB, D. O. The Organization of Behavior. Wiley, New York, 1949.

Hospital das Clínicas. Protocolo Gerenciado em Acidente Vascular Isquêmico, 2020. Disponível em :
https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/2020/11/4.-Protocolo-AVC.pdf
Acesso em: 17 de setembro de 2021.

HOSSMANN, K. A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. Neuropharmacology. v. 55, p. 257-270, 2008.

HUBEL, D. H. and WIESEL, T. N. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology, 160*, 106-154.

HUTTENLOCHER, P. R. 2002. Neural Plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex. Cambridge, MA: Harvard University Press, 141, 149, 153.

IRLE, E. An analysis of the correlation of lesion size, localization and behavioral effects in 283 published studies of cortical and subcortical lesions in olw-world monkeys. *Brain Research Reviews, 15*, 181-213.1990.

JACOBS, B. and SCHEIBEL, A. B. 1993. A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. I. Lifespan changes. The Journal of comparative neurology, 327(1), 83–96.

KANDEL, 2006. In Search of Memory. Nova York: W. W. Norton & Co., 262.

KARL, A.; BIRBAUMER, N.; LUTZENBERGER, W.; COHEN, L. G.; FLOR, H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. J Neurosci.2001;21(10):3609-18.

KLEIM, J. A.; CHAN S.; PRINGLE E. *et al.,* BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci.* 2006;9(6):735–737.

KURIAKOSE, D. and XIAO, Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 20, p. 1–24, 2020.

LINDBERG, P.; SCHIMITZ, C.; FORSSBERG, H.; ENGARDT, M.; BORG, J. Effects of passive-active movement training on upper limb motor function and cortical activation in chronic patients with stroke: a pilot study. J Rehabil Med 2004;36:117-23.

LUFT A. R.; MCCOMBE-WALLER, S.; *et al.* Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:1835-61.

MANG C. S. ; CAMPBELL K. L. ; ROSS C. J. 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):1707–171.

MAREN, S. and BAUDRY, M. “Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory.” *Neurobiology of learning and memory* vol. 63,1 (1995): 1-18.

MATEOS, A.P. and RODRÍGUEZ, M.A. 2019. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, *13*, 66.

MATTOS, T. e VERÍSSIMO, T. 2013. Uso da terapia de contensão induzida no tratamento do membro superior parético em pacientes pós acidente vascular encefálico. 8º mostra de produção científica da Pós Graduação Lato Sensu. Goiás, Pontifícia Universidade Católica.

MCHUGHEN S. A.; RODRIGUEZ, P. F.; KLEIM J. A., *et al.*, BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb Cortex.* 2010;20(5):1254–1262.

MERZENICH, M.M.; NELSON, R. J.; STRYKER, M. P. *et al.,* 1984. “somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys”, Journal of comparative neurology, 224(4): 591-605.

MOLINA-LUNA, K.; PEKANOVIC A.; ROHRICH S.; *et al.,* Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One.* 2009.

MURATA, K., CRAMER, H., BACH-Y-RITA, P. : Neuronal convergence of noxious, acoustic and visual stimuli in the visual cortex of the cat. J. Neurophysiol. 28, 1223–1239, 1965.

MURPHY, H. and CORBETT, D. “Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour,” Nature Reviews Neuroscience, vol. 10, no. 12, pp. 861–872, 2009.

NUDO, R. J. and PLAUTZ, E. J. Role of adaptative plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. Muscle Nerve, 2001.

NUDO, R. J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke, v. 38, p. 840-845, 2007.

OSTIR, G. U.; MARKIDES, K. S.; PEEK, M. K. and GOODWIN, J. S. 2001. The association between emotional well-being and the incidence of stroke in older adults. *Psychosomatic Med., 63*, 210-215.

PAOLICELLI, R. C., BOLASCO, G., PAGANI, F., *et al.,* 2011. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333, 1456–1458.

PEARSIN-FUHRHOP K. M.; MINTON, B.; ACEVEDO, D.; CRAMER, S. C. Genetic variation in the human brain dopamine system influences motor learning and its modulation by L-Dopa. *PLoS One.* 2013;8(4):e61197.

PENFIELD, W. and RASMUSSEN, T. 1950. The cerebral cortex of man. Nova York: Macmillan.

PLAUTZ, E.J.; MILLIKEN, G.W.; NUDO, R.J. Effects of repetitive motor training on movement representations in adults squirrel monkeys: role of use versus learning. Neurobiol Learn Mem 2000,77:63-77.

RAKIC P. Limits of neurogenesis in primates. *Science.* 1985;227(4690):1054–1056.

RENNER, M. J. and ROSENWEIG, M. R. 1987. Enriched and impoverished environments: effects on brain and behavior. New York, Springer-Verlag.
ROSENZWEIG, M.R. 1996. Aspects of the search for neural mechanisms of memory. Annual Review of Psychology, 47, 1-32.

ROSSINI, P. M.; CALAUTTI, C.; PAURI, F.; BARON, J. B. Post-stroke plastic reorganisation adult brain. Lancet Neurology, v. 2, p. 493-502, 2003.

ROTH G.A., *et al.,* 2017. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015.

SALTER, K. *et al.,* Impact Of Early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. J Rehabil Med, v.38, n.2, p. 113-7, 2006.

SMELTZER S. C.; BARE B. G. e HINKLE e J. L. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

SPRINGER, S.P. and DEUTSCH, G.1999. Left Brain Right Brain: Perspectives from Cognitive Neuroscience. Nova York: W. H. Freeman and company, 22.

SPRINGER, S., DEUTSCH, G., 1989. Left Brain, Right Brain, third edition. Freeman, New York.

STEWRT, J. C., and CRAMER, S. C. Genetic Variation and Neuroplasticity: Role in Rehabilitation After Stroke. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*, *41 Suppl 3*(Suppl 3 IV STEP Spec Iss), S17–S23. 2017.

VANCE, D. E. and CROWE, M. A Proposed Model of Neuroplasticity and Cognitive Reserve in Older Adults, Activities, Adaptation & Aging, 30:3, 61-79.2006.

WENGER E. and KUHN S. 2021. Neuroplasticity. In: Strobach T., Karbach J. (eds) Cognitive Training. Springer, Cham.

YANG, T., NIE, Z., *et al.,* 2020. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in cellular neuroscience*, *14*, 82.

Caís Martins Salomão 27/10/21

Data e assinatura do aluno(a)

Carolina Demarchi Munhoz 27/10/2021

Data e assinatura do orientador(a)