

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 11 (6)

December 2018

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=753&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Efeito da fisioterapia precoce na interação neuroglial após lesão no córtex motor

Effect of early physiotherapy on neuroglial interaction after injury to the motor cortex

R. W. P. Rodrigues, G. C. M. Berber, R. C. A. Berber

Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop

Author for correspondence: ricardowilson@ufmt.br

Resumo. O termo plasticidade cerebral abrange os possíveis mecanismos de reorganização neuronal, recrutamento de vias funcionalmente homólogas, sinaptogênese, arborização dendrítica e ativação de áreas secundárias. A reorganização cerebral inicia-se ainda na fase aguda após a lesão cortical, com melhora progressiva até a estabilização do quadro. Apesar das remodelações corticais serem mais proeminentes nas fases iniciais, mudanças na atividade cerebral continuam até um ano após a lesão. Os processos de reparação e reorganização do sistema nervoso central que se iniciam logo após a lesão, se somados à reabilitação fisioterapêutica intensificada na fase inicial, favorecerão o aprendizado ou reaprendizado motor do paciente pós lesão neuronal, pois o processo de reabilitação acontecerá no pico da plasticidade cerebral, favorecendo, assim, suas respostas motoras. Diversas técnicas têm sido utilizadas para a recuperação da função motora nesses pacientes, entretanto existem controvérsias quanto à efetividade das mesmas e há necessidade de novas pesquisas baseadas nos princípios da neuroplasticidade. No entanto, a relação entre eficiência sináptica e ativação microglial ainda não está bem descrita na literatura, acreditam que durante uma tarefa específica, a atividade fagocitária da microglia faz com que sinapses mais fracas sejam eliminadas, levando a uma maior ativação de sinapses mais fortes, portanto a fisioterapia precoce na fase inicial pode promover o processo de reparo e cicatrização nas áreas lesadas bem como favorecer o trofismo e a plasticidade dos neurônios remanescentes. Neste sentido, esse trabalho objetivou revisar sobre a interação neuro-glial e a plasticidade neuronal, relacionado com os aspectos da fisioterapia precoce.

Abstract. The term cerebral plasticity covers the possible mechanisms of neuronal reorganization, recruitment of functionally homologous pathways, synaptogenesis, dendritic arborization and activation of secondary areas. Cerebral reorganization still begins in the acute phase after the cortical lesion, with progressive improvement until the stabilization of the condition. Although cortical remodeling is most noticeable during the early stages, changes in brain activity continue until one year after injury. The processes of repair and reorganization of the central nervous system that begin soon after the injury, added to the physiotherapy rehabilitation intensified in the initial phase, will favor the learning or relearning the motor of the patient after the neuronal injury, because the rehabilitation process will happen at the peak of plasticity, thus favoring their motor responses. Several techniques have been used for the recovery of motor function, however there are controversies as to the result in neuroplasticity. The relationship between synaptic efficiency and microglial activation is still not well described in the literature. It is believed that during a specific task, the phagocytic activity of the microglia causes weaker synapses to be eliminated, leading to a greater activation of stronger synapses, thus, early physiotherapy in the early phase may promote the repair and healing process in the damaged areas, as well as, may favor the trophism and plasticity of the remaining neurons. Thus, this work aimed to review on neuro-glial interaction and neuronal plasticity, related to the aspects of early physiotherapy.

Contextualização e análise

Interação Neuro-glial

Rodrigues et al. (2001) observaram que após a administração estriatal de 6-OHDA ocorre a

degeneração de terminais dopaminérgicos estriatais e a degeneração retrógrada de neurônios dopaminérgicos situados na porção compacta da substância negra e na área tegumentar ventral,

promovendo a ativação do astrócito e da micróglia. Essas células gliais podem estar relacionadas ao processo de reparo e cicatrização nas áreas lesadas, bem como interagindo entre si para favorecer o trofismo e a plasticidade dos neurônios remanescentes.

Sabe-se que os astrócitos reativos participam das respostas imunológicas do tecido nervoso lesado, modulando o processo inflamatório (Balansigam et al., 1994). Descreve-se que nas lesões do sistema nervoso central, os astrócitos tornam-se reativos (Chadi et al., 1994). Estas células secretam várias substâncias que atuam nos processos de reparo e cicatrização do tecido nervoso como as citocinas, as moléculas de adesão, os proteoglicanos, a laminina e a fibronectina (Fawcett, 1994). Estas células ativadas sintetizam, ainda, quantidade aumentada da GFAP, o principal constituinte do filamento intermediário do seu citoesqueleto (Stromberg et al., 1986). As respostas mediadas pelo astrócito reativo são importantes para o fechamento das barreiras encefálicas e no processo de reparo e cicatrização do tecido nervoso, dando subsídios para a plasticidade do sistema nervoso central ocorrer em determinadas circunstâncias no período que se segue à lesão (Beuckmann et al., 1995).

Rodrigues et al. (2001) demonstraram que os astrócitos marcados pela imunorreatividade da GFAP no sistema nigroestriatal tornam-se reativos, aumentam de número e de tamanho, além de aumentar o número de seus prolongamentos após injeção estriatal de 6-OHDA. A reação astrogliar ocorre mais intensa no estriado epicentro da lesão mas também na substância negra e área tegumentar ventral. Ogawa e colaboradores (1989) observaram a reação astrocitária em ambos os lados do estriado já nos primeiros sete dias após a lesão, após esse período de ativação intensa dos astrócitos, essa reação diminui gradativamente até o quinquagésimo sexto dia após a lesão. Mc Call e colaboradores (1996) postularam que a síntese de GFAP pelo astrócito pode ser devida à necessidade de interações neuro-astrocitária maiores após a lesão do sistema nervoso, pois os processos astrogliais modulam a eficiência da atividade sináptica no sistema nervoso central.

Rodrigues et al. (2001) demonstraram que a reação astrocitária não ocorre apenas no local da injeção da neurotoxina, região de desaparecimento maciço dos terminais dopaminérgicos e formação subsequente de uma cicatriz e escara glial mas em todas as regiões adjacentes do estriado (Reier et al., 1986). A Reação astrocitária ocorreu de modo generalizado no estriado e, ainda, na porção compacta da substância negra e na área tegumentar ventral, indicando que os astrócitos ativados podem estar exercendo um papel trófico parácrino na manutenção da vida dos neurônios remanescentes. Esse efeito trófico parácrino pode estar relacionado à síntese e à secreção de fatores neurotróficos (Mc Millian et al., 1994). Desde modo,

a ativação generalizada dos astrócitos podem indicar a participação destas células na plasticidade dos neurônios dopaminérgicos após lesão circunscrita do sistema nigroestriatal.

Após lesão do sistema nervoso central a micróglia desenvolve ações fagocitárias (Giulian, 1987), assumindo imediatamente um aspecto amebóide, retraindo seus prolongamentos e multiplicando-se rapidamente (Streit et al., 1988). Rodrigues et al. (2001) observaram que a micróglia marcada pela imunorreatividade da OX42 tornou-se reativa no estriado, na porção compacta da substância negra e na área tegumentar ventral, após injeção estriatal unilateral de 6-OHDA.

Haruhiko e colaboradores (1989) observaram a reação microglial iniciando-se vinte e quatro horas após a injeção de neurotoxinas; essa ativação microglial foi diminuída após trinta dias, período em que permanece, ainda, o aumento da atividade astrocitária (Mc Millian et al., 1994). Foi descrito que a micróglia se fixa ao redor dos neurônios dopaminérgicos lesados, formando um aglomerado, desencadeando, em seguida, o processo de englobamento celular e fagocitose (Haruhiko et al., 1989). Kouji e colaboradores (1997) observaram que após administração de 6-OHDA no estriado, a reação microglial ocorre imediatamente, estendendo-se até a quarta semana após a lesão estriatal.

Descreve-se que a micróglia possibilita o processo de plasticidade no sistema nervoso central (Perry et al., 1985), através da transformação da substância branca em um substrato mais permissivo ao crescimento de neuritos (David et al., 1990). Na forma amebóide, a micróglia fagocita os debris do tecido nervoso lesado, engloba as células acometidas e, desde modo, isola a área de lesão (Giulian e Baker, 1996). Rodrigues et al. (2001) observaram a reação microglial no estriado, substância negra e área tegumentar ventral, essas células estariam relacionadas à remoção das fibras nervosas remanescentes ou em degeneração. Ainda, as citocinas liberadas pela micróglia amebóide estariam ativando os astrócitos locais, e, desde modo, a reatividade astrocitária e microglial regulando a resposta imunológica no sistema nervoso lesado (Giulian, 1987). Além disso, sabe-se que a liberação de interleucina na matriz extracelular pela micróglia pode participar do trofismo neuronal por ação sobre os astrócitos (Giulian et al., 1994), os quais podem modular a sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos lesados (Bathelot et al., 1999), através da produção de fatores neurotróficos (Giulian et al., 1993).

Essas interações químicas neuro-gliais, envolvendo a micróglia, o astrócito e o neurônio, podem definir o desaparecimento dos neurônios remanescentes através da liberação microglial de agentes citotóxicos (Giulian et al., 1986), acelerando, assim, a morte neuronal e a remoção dos debris celulares ou, ainda, a sobrevivência desses neurônios através da produção de fatores

neurotróficos produzidos pelos astrócitos. A lesão nigroestriatal dopaminérgica pela injeção de 6-OHDA no corpo estriado promove ativação do astrócito e da micróglia no corpo estriado, na porção compacta da substância negra e na área tegumentar ventral. Essas células gliais podem estar relacionadas ao processo de reparo e cicatrização nas áreas lesadas, bem como interagindo entre si para favorecer o trofismo e a plasticidade do neurônios remanescentes (Rodrigues et al., 2001)

Neuroplasticidade e Fisioterapia Precoce

Mudanças plásticas ocorrem após lesão nervosa, em resposta à excitabilidade diminuída e ao não uso do membro afetado, reduzindo o tamanho da representação cortical do mesmo (Szaflarski et al., 2006). Diversas técnicas têm sido utilizadas para a recuperação da função motora nesses pacientes, entretanto existem controvérsias quanto à efetividade das mesmas e há necessidade de novas pesquisas baseadas nos princípios da neuroplasticidade. Trabalho recente relata que é complexo traçar-se estratégias eficazes após um lesão neuronal devido aos diversos fatores que influenciam na manifestação da lesão e na própria recuperação (Cheatwood et al., 2008). Possíveis alterações plásticas corticais induzidas pelas técnicas da fisioterapia neurológica, parecem gerar alterações plásticas de forma associada às melhoras nos padrões motores (Stinear et al., 2008; Gauthier et al., 2008)

O termo plasticidade cerebral abrange os possíveis mecanismos de reorganização neuronal, como: o recrutamento de vias funcionalmente homólogas, mas anatomicamente distintas das áreas lesionadas, sinaptogenese, arborização dendrítica e ativação de áreas secundárias visto no desmascaramento, ou seja, conexões que sob circunstâncias normais são pouco utilizadas, mas respondem fortemente após a lesão cerebral, refletindo uma redundância nas conexões corticais (Rijntjes et al., 2002; Rossini et al., 2003).

A reorganização cerebral inicia-se ainda na fase aguda após a lesão cortical, com melhora progressiva até a estabilização do quadro. Apesar das remodelações corticais serem mais proeminentes nas fases iniciais, mudanças na atividade cerebral continuam até um ano após a lesão (Loubinoux et al., 2003; Schaechter et al., 2004; Tombari et al., 2004; Johansen et al., 2002).

Estudos longitudinais que avaliaram alterações nas áreas motoras compensatórias de pacientes com hemiplegia discordam quanto aos resultados. Alguns demonstram um aumento inicial da área recrutada seguida de uma redução progressiva destas áreas, correlacionadas com a recuperação motora (Rossini et al., 2003; Ward et al., 2003; Johansen et al., 2002), outros demonstram um aumento progressivo da área secundária ativada (Calautti et al., 2001; Marshall et al., 2000).

As informações sensitivas influenciam na função motora, tanto de forma excitatória quanto inibitória. Uma estimulação sensitiva condiciona os músculos próximos da mesma região corporal, inicialmente com uma diminuição da excitabilidade seguida de um grande aumento de responsividade do córtex motor, bem como a anestesia de fibras sensitivas periféricas induz uma diminuição da excitabilidade cerebral (Schaechter, 2004; Rossini et al., 2000). Muitas técnicas de fisioterapia foram desenvolvidas utilizando a estimulação sensorial complementar e direcionamento da atenção para o treino motor. Com os estudos de imagem e rastreamento funcional fica evidente que a estimulação sensorial, seja esta somestésica, proprioceptiva ou visual, é positiva para fins terapêuticos e deve ser sempre favorecida na terapia. Outra possibilidade de aumentar o feedback sensorial e o treino com movimentos bilaterais simultâneos ou a utilização de espelho para a visualização do movimento pelo paciente. A importância deste tipo de treino se refere a capacidade de memorização de um procedimento ser generalizável, ou seja, uma rede neural responsável pelo controle de uma mão numa determinada tarefa pode ser utilizada nos movimentos da outra mão (Nadeau, 2002)

As técnicas convencionais da fisioterapia neurológica têm como objetivo promover estímulos sensoriais para a recuperação dos movimentos funcionais, os recursos aplicados têm a finalidade de estimular novas conexões com o SNC contribuindo para a plasticidade neural (Junqueira et al., 2004). Embora haja uma crescente aceitação de uma conexão entre plasticidade cerebral e potencial de recuperação, ainda não tem sido aceita a ideia de que haja uma conexão entre potencial de recuperação e eventos pós-lesão, em particular relacionados à reabilitação. Dadas as evidências é possível hipotetizar que a natureza da reorganização depende dos impulsos recebidos e respostas exigidas após a lesão e, particularmente, durante o processo de reabilitação (Carr et al., 2008).

Estudos realizados sobre a reabilitação precoce revelam uma redução da incapacidade e melhoria das estratégias compensatórias (RYERSON, 2010). Estudos prévios que compararam início precoce e tardio da reabilitação demonstraram melhor prognóstico se instituída dentro dos primeiros 20-30 dias após o AVC (EUSI, 2003), estudo mostrou que a maior parte da recuperação se dá até seis meses de uma forma espontânea devido ao processo de plasticidade neural (TEASSEL et al., 2005).

Os processos de reparação e reorganização do sistema nervoso central que se iniciam logo após a lesão, se somados à reabilitação fisioterapêutica intensificada na fase inicial, favorecerão o aprendizado ou reaprendizado motor do paciente pós lesão neuronal, pois o processo de reabilitação acontecerá no pico da plasticidade cerebral,

favorecendo, assim, suas respostas motoras, melhorando seu desempenho, como resultado da prática (NUDO, 2003). O período de maior recuperação neurológica se dá no primeiro semestre após a lesão, devido ao potencial de plasticidade cerebral e ainda o fenômeno do brotamento colateral de novas conexões sinápticas e a presença de vias previamente latentes, essa plasticidade poderia ser alterada graças às condições externas ou pela estimulação global (Valente et al., 2006).

De acordo com Veerbeek, et al. (2014) atividades de estimulação sensorial contribuem para a recuperação das funções somatosensitivas e tônus muscular, em todas as fases da reabilitação, no entanto não há evidência significativa de que possa contribuir para a função motora (sinergia), força muscular, uso da mão/braço e desempenho das AVDS. O feed-back proprioceptivo também é positivo para potencializar a recuperação,, (Rijntjes et al., 2002) . A realização de movimentos passivos induz, em indivíduos normais, uma ativação sensório-motora semelhante ao movimento voluntário, com exceção de áreas no giro do cíngulo e nos núcleos da base, e induzem uma reorganização cortical após algumas semanas de realização (Arya et al., 2011), Arya, Pandian, Verma, & Garg (2011) acrescentam também que este processo de associação de estimulação auditiva, tátil e visual e somestésica mostra ativação do córtex motor e áreas de associação. Após uma lesão encefálica, tanto a intensidade da reabilitação como o tempo decorrido entre lesão e o início da reabilitação influenciam a recuperação da função neuronal. A falta prolongada de movimentos ativos após a lesão pode ocasionar a perda subsequente da função em regiões adjacentes do encéfalo não lesadas. Contudo, danos subsequentes em áreas corticais adjacentes podem ser evitados por retreinamento dos movimentos (Benvegnu et al., 2008)

A reorganização neural ou o aprendizado motor facilitam a recuperação das funções perdidas e pode ser influenciado pela experiência, comportamento e prática de exercícios. O aprendizado de determinada atividade ou a somente prática da mesma, desde que não seja simples repetição de movimentos, induz mudanças plásticas e dinâmicas no SNC, isto porque o treinamento motor pode promover modificações significativas de neurogêneses, modulação pré e pós-sináptica entre outros, e contribuir para resultados positivos na recuperação em resposta a esse treinamento.

Contudo é importante a intensidade e especificidade do tratamento, como o intervalo de tempo entre a lesão, e o início da prática de atividades, influenciam a recuperação da função nervosa (Thaut et al., 2007). O aprendizado de tarefas motoras pode induzir mudanças na representação cortical, que podem ser modificadas por estímulos sensoriais, experiência e aprendizado. As áreas corticais se ajustam rotineiramente às

alterações na estimulação sensorial e desenvolvem novas funções dependendo da estimulação motora. O tipo de terapia oferecido é importante para o sucesso final do tratamento (Benvegnu et al., 2008). Estudos apontam para a relevância do papel do córtex motor primário na recuperação funcional. O mesmo lado do córtex motor primário intacto com projeções ao córtex ipsilateral contribuem para tal recuperação. Uma explicação é que a interrupção das projeções de M1 para o cordão espinal motor conduz ao recrutamento aumentado de áreas secundárias motoras com suas próprias projeções para o cordão espinhal motor dos neurônios. Essas projeções secundárias ao cordão espinal são menos numerosas e menos excitatórias que para M1 e, portanto, apresentam recuperação inferior nos pacientes que dependem dessas regiões para gerar a saída motora (Ward NS., 2004). Em um estudo de revisão abordando os mecanismos de reorganização cerebral pós-AVE através da RMF, demonstrando que durante o movimento da mão afetada ocorre geralmente um aumento na ativação dentro do córtex motor primário no lado lesado, córtex dorsal pré- motor, e da área motora suplementar, em paralelo à melhora na funcionalidade (Rocca et al., 2006).

Konecny et al. (2014) concluem que reabilitação da fala, da musculatura facial, respiratória e facilitação da mímica facial com toque, pressão, vibração e tração realizada uma vez por dia, durante 4 semanas conduzem a um aumento considerável no movimento facial (62%). No entanto fazem também a ressalva que alguns autores defendem que há remissão espontânea da paresia facial.

Diversos estudos tem demonstrado que, após a lesão da área MI, áreas motoras secundárias como o córtex pré-motor dorsolateral, córtex sensorio-motor, córtex motor suplementar e parte posterior do giro cingulado são utilizados para a recuperação motora. Pacientes com pouco déficit motor apresentam pouca remodelação cortical, enquanto outros com alto grau de incapacidade possuem maiores porções de áreas secundárias ativadas (Loubinoux et al., 2003; Rossini et al., 2003; Ward et al., 2004; Tombari et al., 2004).

A terapia com música pode ser uma forma de estimulação sensorial uni/multimodal que ativa estruturas cerebrais relacionadas com processamento sensorial, atenção, memória e funções cognitivas complexas (Johansson, 2012). Estudos realizados comparando o desempenho entre músicos e não músicos concluíram que estes últimos apresentam melhor desempenho nos testes neuropsicológicos, pelo que o treino musical parece estar associado com aumento de competências de atenção (Rodrigues, Loureiro, & Caramelli, 2013).

A resposta motora também poder ser facilitada através do treino mental de movimentos não acompanhados de movimento. Tal técnica é muito utilizada no treinamento esportivo de alta performance, mas também pode ser utilizado nos

pacientes com déficit na movimentação. Através EMT verificou-se uma maior facilidade de excitação após o treino mental do movimento¹⁰. A atenção, o estímulo tátil e a memória tem uma relação com áreas sensoriais secundárias, que estão intimamente relacionadas com a área 7b de Brodman, que por sua vez projetasse para o córtex pre-motor ventro-rostral e este para a área MI, sendo estas interconexões importantes na elaboração da atividade motora (Loubinoux et al., 2003; Ward et al., 2003).

Por outro lado, se os circuitos neuronais não forem ativados adequadamente em um determinado período de tempo após a lesão, pode ser desenvolvida uma disfunção neuronal. Portanto, o objetivo da reabilitação deve ser concentrado em promover um bom desempenho funcional a partir da exploração de centros neuronais de plasticidade, e não na correção de sinais clínicos isolados (Dietz, 2012). Além disso, a reabilitação é um potente fator de confusão em experimentos clínicos, visto que é difícil de ser controlada (Thuret et al., 2006). Para melhorar a efetividade do (re)aprendizado ou da reabilitação, é necessário identificar o tempo certo e a organização da prática, do tipo e da precisão da retroalimentação a ser oferecida para execução de uma tarefa específica (Musienko et al., 2012).

As mudanças plásticas no córtex podem surgir espontaneamente após a lesão ou pode depender do uso e da habilidade motora. O exercício prolongado aumenta o fluxo sanguíneo ao córtex, induz a neurogênese e resulta na regulação positiva de fatores neurotróficos, e isso pode promover a sobrevivência e a diferenciação celular no córtex (Vaynman e Gomez-Pinilla, 2005). Kao e colaboradores (2009) mostraram que a estimulação sensorio-motora promovida pela esteira é capaz de induzir mudanças no mapa somatotópico do córtex somatossensorial de ratos com transecção da medula espinhal. Imediatamente após a lesão, os mapas motores diminuem e depois parecem expandir com o tempo. Essa expansão pode ser facilitada por treinamento reabilitativo (Fouad e Tetzlaff, 2012). A expansão dos mapas motores para áreas do córtex deafferentadas pode ser atribuída, em um curto período de tempo, à redução da inibição GABAérgica de conexões intracorticais latentes. Com o passar do tempo, a plasticidade pode ocorrer devido à potenciação de longo prazo, ao crescimento de novas conexões e à sinaptogênese (Oza e Giszter, 2014). No entanto, a relação entre eficiência sináptica e ativação microglial ainda não está bem descrita na literatura.

Shafer e colaboradores (2012) acreditam que durante uma tarefa específica, a atividade fagocitária da microglia faz com que sinapses mais fracas sejam eliminadas, levando a uma maior ativação de sinapses mais fortes.

Considerações finais

Diversas técnicas têm sido utilizadas para a recuperação da função motora nesses pacientes,

entretanto existem controvérsias quanto à efetividade das mesmas e há necessidade de novas pesquisas baseadas nos princípios da neuroplasticidade. No entanto, a relação entre eficiência sináptica e ativação microglial ainda não está bem descrita na literatura, acreditam que durante uma tarefa específica, a atividade fagocitária da microglia faz com que sinapses mais fracas sejam eliminadas, levando a uma maior ativação de sinapses mais fortes, portanto a fisioterapia precoce na fase inicial pode promover o processo de reparo e cicatrização das áreas lesadas bem como favorecer o trofismo e a plasticidade dos neurônios remanescentes.

Referências

- Balasingan V., Tejada- T.,Wright E., Bouckowa R., Yong V. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J Neurosci.* 14, 846-56 (1994)
- Benvegnu AB, Gomes LA, Souza CT, Cuadros TBB, Pavão LW, Ávila SN. Avaliação da medida de independência funcional de indivíduos com sequelas de acidente vascular encefálico (AVE). *Revista Ciência & Saúde.* 2008;1(2):71-77.
- Beuckmann C., Hellwig S., Galla H. Induction of the blood/brain-barrier-associated enzyme alkaline phosphatase in endotelial cells from cerebral capillaries in mediated via cAMP. *Eur J Biomechem.*, 229, 641-44, 1995.
- Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 2001; 32:2534-2542
- Carr JH, Shepherd RB. Reabilitação Neurológica: Otimizando o Desempenho Motor. Acary Souza Bulle Oliveira et al. Barueri,SP: Manole Ltda, 2008, 369p.
- Chadi G, Cao Y, Pettersson RF, Fuxe K. Temporal and spatial increase of astroglial basic fibroblast growth factor synthesis after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine neurons. *Neuroscience* 1994;61: 891-910.
- Cheatwood JL, Emerick AJ, Kartje GL. Neuronal plasticity and functional recovery after ischemic stroke. *Top Stroke Rehabil* 2008;15:42-50.
- David S., Bouchard C., Tsatas O., Giftochristos N. Macrophages can modify the no permissive nature of the adult mammalian central nervous system. *Neuron*, 5, 463-69, 1990.
- Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Exp Neurol.* 2012;235:110-5.

- Fawcett J. Astrocytes and axon regeneration in the central nervous system. *J Neurol* 1994;242: S25-8.
- Fouad K, Tetzlaff W. Rehabilitative training and plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012;235:91-9.
- Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 2008;39:1520-5.
- Giulian D, Li J, Leara B, Keenen C. Phagocytic micróglia release cytokines and cytotoxins that regulate the survival of astrocytes and neurons in culture. *Neurochem Int* 1994;25: 227-33.
- Giulian D. Ameboid microglia as effectors of inflammation in the central nervous system. *J Neurosci Res* 1987;18: 155-71, 132-3.
- Giulian D., Baker T. Characterization of ameboid micróglia isolated from developing mammalian brain. *J Neurosci*, 6, 2163-78, 1986.
- Giulian D., Vaca K., Corpuz M. Brain glial release factors with opposing action upon neuronal survival. *J Neurosci*, 13, 29-37, 1993.
- Haruhiko A. Patrick L., McGeer. Microglial response to 6-hydroxydopamine-induced substantia nigra lesions. *Brain Res*, 489, 247-53, 1989.
- Johansen-Berg H, Matthews PM. Attention to movement modulates activity in sensori-motor areas, including primary motor cortex. *Exp Brain Res* 2002; 142:13-24
- Johansson, B. B. (2012). Multisensory stimulation in stroke rehabilitation. *Frontiers in Human Neuroscience*. Abril. Volume 6.Artigo 60, 1-11.
- Junqueira RT, Ribeiro AMB, Scianni AA. Efeitos do fortalecimento muscular e sua relação com a atividade funcional e a espasticidade em indivíduos hemiparéticos. *Ver Bras Fisioter*. 2004;8(3):247-252.
- Kao T, Shumsky JS, Murray M, Moxon KA. Exercise induces cortical plasticity after neonatal spinal cord injury in the rat. *J Neurosci*. 2009;29(23):7549-57.
- Konecny, P., Elfmark, M., Horak, S., Pastucha, D., Krobot, A., Urbanek, K., et al. (2014). Central facial paresis and its impact on mimicry, psyche and quality of live in patients after stroke. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. Mar; 158, 133-137
- Kouji M., Hirofumi M., Norio O. Cyclosporin a attenuates the decrease in tirosina hydroxilase imunoreactivity in nigrostriatal dopamine contente in rats with intrastriatal injection of 6-hydroxidopamine. *Exp Neurol*, 146, 526-35, 1997.
- Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage* 2003;20(4):2166-2180.
- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, Delapaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000;31:656-61.
- McCall M., Gregg R., Behringer R., Brenner M., Delaney c., Galbreath E., Zhang C., Pearce R., Chiu S., Messing A. Targeted deletion in astrocyte intemediated filamento (GFAP) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 6361-66, 1996.
- McMillian M. K. Thai L., Kennedy M.K., O`Collaghan J.P., Pennypacker K.R. Brain injury in a dish: a model for reative gliosis. *Trends Neurosci*, 17, 138-42, 1994.
- Musienko P, Heutschi J, Friedli L, Van Den Brand R, Courtine G. Multi-system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012;235(1):100-9.
- Nadeau SE. A paradigm shift in neurorehabilitation. *Lancet Neurol* 2002;1: 126-130.
- Nudo, R. J. Adaptative plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *J Rehabil Med*, v. 41, n. 4, p. 7-10, 2003.
- Ogawa M., Araki M., Nagatsu I., Yoshida M. Astroglial cell alteration caused by neurotoxins: immunohistochemical observation with antibodies to glial fibrillary acidic protein, laminin and tyrosine hydroxylase. *Exp Neurol.*, 106, 187-96, 1989.
- Oza CS, Giszter SF. Plasticity and alterations of trunk motor cortex following spinal cord injury and non-stepping robot and treadmill training. *Exp Neurol*. 2014;256:57-69.
- Perry V., Hume D., Gordon S. Immunohistochemical localization of macrophages and micróglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience*, 15, 313-26, 1985.
- Reier P, J. Gliosis following CNS injury. IN: Vernadakis (ed). *The anatomy of astrocytic scars and their influence on axonal elegantion*. Orlando: Academic Press, 1986, pp.263-324.
- Rijntjes M, Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of

- functional imaging. *Prog neurobiol.* 2002; 66(2):109-122
- Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci* 2006;27:24-6.
- Rodrigues, A. C., Loureiro, M. A., & Caramelli, P. (2013). Long-term musical training may improve different forms of visual attention ability. *Brain and Cognition* 82, 229-235.
- Rodrigues, R. W. P.; Chadi G; Gomide, V.C Striatal injection of the 6Hydroxidopamine induces retrograde degeneration and glial activation in the nigrostriatal pathway. In: *Acta Cirúrgica Brasileira*. São Paulo: ,2003. v.18. p.272 282
- Rodrigues, R. W. P.; Chadi G; Gomide, V.C Astroglial and Microglial reaction after a partial nigrostriatal degeneration induced by the striatal injection of In: *International Journal Neuroscience*. USA:, 2001. v.109. p.91 126
- Rossini PM, Calauti C, Pauri F, Baron JC. Post-stroke plastic reorganization in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003; 2:493-502.
- Rossini PM, Calauti C, Pauri F, Baron JC. Post-stroke plastic reorganization in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003; 2:493-502.
- Rossini PM, Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas eplasticí reorganisation. *Brain Res Rev* 2000; 33(2-3):131-154.
- RYERSON, S. Hemiplegia. In: UMPHRED, D. *Reabilitação neurológica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsiever, p. 769-811, 2010.
- Schaechter JD. Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Prog. neurobiol.* 2004;73(1):61-72.
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner. *Neuron*. 2012;74(4):691-705.
- Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain* 2008;131:1381-90.
- Streit WJ, Graeber MB Kreutzberg GW. Functional plasticity of microglia: a review. *Glia* 1988;1: 301-7.
- Stromberg I, Bjorklund H, Dahl D, Jonsson G, Sundstrom E, Olson L. Astrocyte responses to dopaminergic denervations by 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine as evidenced by glial fibrillary acidic protein immunohistochemistry. *Brain Res Bull* 1986;17: 225-36.
- Szaflarski JP, Page SJ, Kissela BM, Lee J, Levine P, Strakowski SM. Cortical Reorganization Following Modified Constraint-Induced Movement Therapy: A Study of 4 Patients With Chronic Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1052 8.
- Teassel, R.; Bayona. N, A.; Bitensky, J. Plasticity and reorganization of brain post stroke. *Top Stroke Rehab*, v. 12, n. 3, p. 11-26, 2005.
- Thaut MH, Leins AK, Rice RR, Argstatter H, Kenyon GP, Mcintosh GC, et al. Rhythmic Auditory Stimulation Improves Gait More Than NDT/Bobath Training in NearAmbulatory Patients Early Poststroke: A Single-Blind, Randomized Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2007;21(5).
- The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. *Cerebrovasc Dis*, v. 16, p. 311-337, 2003.
- Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(8):628-43.
- Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovery and then in clinically stable subcortical stroke patients. *NeuroImage* 2004; 23(3):827-839.
- Valente SCF, Paula EB, Abranches M, Costa V, Borges H, Chamlian TR, et al. Resultados da fisioterapia hospitalar na função do membro superior comprometido após acidente vascular encefálico. *Rev Neurocienc.* 2006;14(3):122-126.
- Vaynman SS, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehab Neural Repair*. 2005;19(4):283-95.
- Veerbeek, J. H., Wegen, E., Peppen, R., Wees, P. J., Hendriks, E., Rietberg, M., et al. (2014). What Is Evidence for Physical Therapy Poststroke? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence for Physical Therapy Poststroke*, 1-33
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126(11):2476-2496.

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126(11):2476-2496

Ward NS, Cohen LG. Mechanisms Underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004; 61(12):1844-1848.

Ward NS. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol* 2004;17:725-30.