

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

MAINDA QUINTELA DA SILVA ARAÚJO DE ALMEIDA

REORGANIZAÇÃO CORTICAL PÓS LESÃO MEDULAR: ESTUDO DA  
CONECTIVIDADE FUNCIONAL POR MEIO DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA FUNCIONAL

Uberlândia  
2021

MAINDA QUINTELA DA SILVA ARAÚJO DE ALMEIDA

REORGANIZAÇÃO CORTICAL PÓS LESÃO MEDULAR: ESTUDO DA  
CONECTIVIDADE FUNCIONAL POR MEIO DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA FUNCIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Engenharia de Reabilitação e Tecnologias Assistivas

Orientador: Prof. PhD. Alcimar Barbosa Soares

Uberlândia

2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A447  
2022 Almeida, Mainda Quintela da Silva Araújo de, 1987-  
REORGANIZAÇÃO CORTICAL PÓS LESÃO MEDULAR: ESTUDO DA  
CONECTIVIDADE FUNCIONAL POR MEIO DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA FUNCIONAL [recurso eletrônico] / Mainda  
Quintela da Silva Araújo de Almeida. - 2022.

Orientador: Alcimar Barbosa Soares.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Engenharia Biomédica.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.249>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Engenharia biomédica. I. Soares, Alcimar Barbosa,  
1965-, (Orient.). II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Pós-graduação em Engenharia Biomédica. III.  
Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica  
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N, Sala 115 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3239-4761 - www.ppegb.feelt.ufu.br - ppegb@feelt.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Biomédica				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 083, PPGEB				
Data:	Dezenove de maio de dois mil e vinte e dois	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	[11:20]
Matrícula do Discente:	11722EBI004				
Nome do Discente:	Mainda Quintela da Silva Araújo de Almeida				
Título do Trabalho:	Reorganização Cortical Pós Lesão Medular: Estudo da Conectividade Funcional por Meio de Ressonância Magnética Funcional				
Área de concentração:	Engenharia Biomédica				
Linha de pesquisa:	Engenharia de Reabilitação e Tecnologias Assistivas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Integração Sensorio-Motora Como Estratégia Para Potencialização do Reaprendizado Motor de Pacientes Paréticos Pós-AVE				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Conferência Web em conformidade com a PORTARIA Nº36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, assim composta: Professores Doutores: Fernando Pasquini Santos - FEELT/UFU; Fabricio Lima Brasil - IIN-ELS; Alcimar Barbosa Soares - PPGEB/UFU orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Alcimar Barbosa Soares, apresentou a Comissão Examinadora e o candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Pasquini Santos, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/05/2022, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alcimar Barbosa Soares, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/05/2022, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Lima Brasil, Usuário Externo**, em 19/05/2022, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3611092** e o código CRC **4E54430E**.

Dedico este trabalho a minha filha Celina, meu marido Dante, meus pais e irmãos, pelo estímulo, carinho e compreensão.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. Foi um período muito difícil entre mudanças, gestação, doença, nascimento de filha e pandemia, mas acima de tudo, foi transformação e vitória.

Ao meu orientador, professor Alcimar Barbosa Soares, pela orientação acadêmica, e também de vida. Pela compreensão, leveza e estímulo. Admiro muito a sua sabedoria, força, dedicação, profissionalismo e uso do tempo.

Ao meu marido por tanto amor, carinho e apoio durante todo esse tempo, a minha filha, por me fazer uma pessoa melhor, aos meus pais, pelo amparo, colo e inúmeros socorros com Celina, e aos meus irmãos por estarem sempre presentes e prontos a ajudar. Sem vocês nada disso seria possível. Vocês são meus campeões número 1!

Aos colegas do Biolab, especialmente Dhainner, Mariana e Gabriela, por tanto conhecimento compartilhado, conversas esclarecedoras e incentivo.

Ao colegiado de Pós-graduação em Engenharia Biomédica pela compreensão e oportunidade.

Agradeço à Camila Colares por ter tido a coragem de abrir a Tríade Coworking, um espaço que permite às mães a trabalhar com suas crias no mesmo espaço e sendo cuidadas por pessoas tão especiais.

Agradeço aos voluntários da pesquisa pelo esforço e disponibilidade.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro deste trabalho.

*Quanto maior a dúvida, maior o despertar; quanto menor a dúvida,  
menor o despertar. Na ausência de dúvida, não existe despertar.*

*(C. C. Chang, *The Practice of Zen*)*

## RESUMO

A lesão da medula espinhal afeta as vias que transportam informações do cérebro e para ele. Após a lesão medular (LM), a plasticidade cerebral leva a uma reorganização cortical, cujas consequências nas funcionalidades cerebrais permanecem obscuras. Compreender os efeitos da reorganização cortical após a lesão medular é importante devido ao seu potencial em prever resultados clínicos, bem como levar a novas abordagens terapêuticas para melhor reabilitação do paciente. Este estudo utilizou modelos de conectividade funcional (CF) para demonstrar os efeitos da plasticidade na reorganização cortical após a LM. Conectividade funcional pode ser definida em termos de dependências estatísticas entre medidas de eventos neurofisiológicos. Nossa hipótese é que a lesão modifica a conectividade, e a detecção dessas alterações permitiria um melhor entendimento de como o fluxo de informações entre as áreas envolvidas na dinâmica sensorio-motora é alterado após a lesão. Consequentemente, as alterações corticais que ocorrem após a lesão medular devido à neuroplasticidade seriam mais bem compreendidas, possibilitando melhores procedimentos de reabilitação e a criação melhores dispositivos de assistência e apoio à vida diária baseados em interfaces cérebro-máquina. Nesta pesquisa, estudamos a CF em 9 indivíduos com lesão medular e 10 indivíduos controle sem lesão. Todos os participantes foram submetidos à ressonância magnética estrutural e funcional em um equipamento de 1,5 T durante a execução de tarefas motoras específicas. A análise de conectividade funcional (CF) foi realizada usando a correlação SEED-to-Voxel. A área motora suplementar e os giros pré-central e pós-central foram escolhidos como referências para a avaliação da CF, por serem os responsáveis diretos pelo planejamento, execução e controle motor. Os resultados mostraram que a LM desencadeia uma série de alterações neuroplásticas especialmente nos córtices motor e somatossensorial, tanto na força da conexão quanto no número de regiões do cérebro funcionalmente conectadas. Após a LM e ao longo do tempo de lesão, observou-se redução nas conexões dentro da rede somatossensorial e a conectividade funcional variou conforme a tarefa executada pelo indivíduo e a região SEED considerada. Verificou-se reorganização topográfica em direção a um enfraquecimento da rede sensorio-motora nos sujeitos com LM, quando comparados aos sujeitos do grupo controle, com diminuição da propriocepção, do controle autonômico e motor, além de associação, integração e processamento sensorial reduzidos. Notou-se ainda uma possível reorganização funcional em direção à preservação da rede de planejamento motor.

**Palavras-chave:** Lesão medular, Conectividade funcional, Ressonância magnética funcional, Reorganização cortical.

## ABSTRACT

Spinal Cord Injury (SCI) affects the pathways that carry information to and from the brain. After the injury, cerebral plasticity leads to a cortical reorganization, whose consequences on brain functionalities remain unclear. Understanding the effects of the cortical reorganization following SCI is important because of its potential in predicting clinical outcomes, as well as lead to new therapeutic approaches to enhance patient rehabilitation. Our study assessed the functional connectivity (FC) to demonstrate the effects of plasticity on the cortical reorganization after SCI. Functional Connectivity can be defined as statistical dependencies, such as correlation, among measurements of neurophysiological events. We hypothesize that the lesion would alter the connectivity, and the detection of these changes would allow a better understanding of how the flow of information between the areas involved in the sensory-motor dynamics is altered after the injury. Consequently, the cortical alterations that occur after the spinal cord injury due to neuroplasticity would be better understood, enabling better rehabilitation procedures and improved brain-machine interfaces. We studied the FC in 9 SCI subjects and 10 healthy non-SCI control. All participants underwent structural and functional MRI on a 1.5-T magnetic resonance system while executing specific motor-related tasks. Functional connectivity (FC) analysis was performed using SEED-to-Voxel correlation. The supplementary motor area and the precentral and postcentral gyri were chosen as references to the FC evaluation, for they are directly responsible for motor planning, execution, and control. The results demonstrated that SCI triggers a series of neuroplastic changes, especially in the motor and somatosensory cortexes, both in the strength of the connection and in the number of functionally connected brain regions. Following SCI and over the time of the injury, there was a reduction in connections within the somatosensory network and functional connectivity varied according to the task performed by the individual and the SEED region considered. There was a topographic reorganization towards a weakening of the sensorimotor network in subjects with SCI, when compared to subjects in the control group, with decreased proprioception, autonomic and motor control, in addition to reduced association, integration and sensory processing. It was also noted a possible functional reorganization towards the preservation of the motor planning network.

**Keywords:** SCI, Functional connectivity, fMRI, Cortical reorganization.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Visão medial das principais divisões do SNC. ....	18
<b>Figura 2</b> - Representação esquemática das meninges que recobrem a medula espinhal. ....	21
<b>Figura 3</b> - Características anatômicas da medula espinhal. ....	22
<b>Figura 4</b> - Exemplo de via aferente para a informação somatossensorial, através do lemnisco medial. ....	24
<b>Figura 5</b> - Homúnculos sensorial e motor. Ilustra a área cortical dedicada a regiões específicas do corpo. ....	25
<b>Figura 6</b> - Processamento de informações sensoriais iniciando-se em S1 e direcionando-se para M1 e córtex pré-motor. ....	26
<b>Figura 7</b> - Exemplo de via eferente para a informação motora, através da via corticoespinhal lateral. ....	28
<b>Figura 8</b> - Coordenação de componentes do sistema motor para produzir movimento voluntário. ....	29
<b>Figura 9</b> - Evolução da lesão da fase primária para a secundária. ....	33
<b>Figura 10</b> - Mecanismos em ação durante a lesão medular. ....	35
<b>Figura 11</b> - Esquema correlacionando altura da lesão e partes do corpo potencialmente comprometidas. ....	36
<b>Figura 12</b> - Dermátomos do corpo humano. ....	38
<b>Figura 13</b> - Resumo da escala de deficiência ASIA. ....	39
<b>Figura 14</b> - Componentes básicos presentes em uma RMN. ....	41
<b>Figura 15</b> - características magnéticas do próton de hidrogênio. ....	42
<b>Figura 16</b> - Eixos de coordenadas usados em RNM e o vetor momento magnético ( $\mu$ ) associado ao próton de hidrogênio. ....	44
<b>Figura 17</b> - Retorno da magnetização em T1. ....	45
<b>Figura 18</b> - Escala de cinza numa ressonância magnética com imagem ponderada em T1. ....	46
<b>Figura 19</b> - Retorno da magnetização em T2. ....	46
<b>Figura 20</b> - Escala de cinza numa ressonância magnética com imagem ponderada em T2. ....	47
<b>Figura 21</b> - Função de resposta hemodinâmica (FRH) com divisão em sete fases. ....	52
<b>Figura 22</b> - Cadeia de eventos que gera a alteração local de sinal nas imagens de ressonância magnética. ....	53
<b>Figura 23</b> - Paradigma de blocos para a RMf. ....	54

<b>Figura 24</b> - Métodos para mapeamento de conectividade utilizando dados de séries temporais de RMf.....	60
<b>Figura 25</b> - Posicionamento do voluntário para a coleta de dados de imagem de RM. Imagem obtida no setor de Ressonância Magnética do HCU. ....	66
<b>Figura 26</b> - Diagrama esquemático do protocolo de coleta de dados de RMf. As tarefas foram realizadas de maneira aleatória em 4 dias diferentes, sendo uma tarefa por dia, randomicamente. <b>R</b> = REPOUSO; <b>T</b> = EXECUÇÃO DA TAREFA.....	68
<b>Figura 27</b> - Etapas do pipeline padrão de pré-processamento da ferramenta CONN. ....	71
<b>Figura 28</b> - Distribuição da FC antes e após a remoção de ruídos. ANTES: Gráfico de cima. DEPOIS: Gráfico de baixo. ....	72
<b>Figura 29</b> - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar os dedos da mão direita. ....	78
<b>Figura 30</b> - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar os dedos da mão esquerda. ....	79
<b>Figura 31</b> - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar o tornozelo direito.....	80
<b>Figura 32</b> - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar o tornozelo esquerdo..	81
<b>Figura 33</b> - Áreas corticais cuja conectividade se alterou significativamente durante a extensão e flexão dos dedos da mão direita, para os grupos NLM e LM.....	83
<b>Figura 34</b> - Áreas corticais cuja conexão se alterou significativamente durante a extensão e flexão do tornozelo direito, para os grupos NLM e LM.....	84
<b>Figura 35</b> – Conectividade reforçada de GPreCe para o GPosC, hemisfério direito. ....	85
<b>Figura 36</b> - Conectividade reforçada de GPreCe para o GPosC, hemisfério direito .....	85
<b>Figura 37</b> - Conectividade fortalecida de GPreCd para GPreCd + GPosCd. ....	86
<b>Figura 38</b> - Conectividade fortalecida de GPreCe para o córtex insular no hemisfério direito. ....	87
<b>Figura 39</b> - Conectividade fortalecida do GPreCe para o Giro Supramarginal, divisão anterior Esquerda + GPosCe. ....	87
<b>Figura 40</b> - Resumo das conectividades alteradas (todas reforçadas) encontradas para a tarefa de extensão e flexão dos dedos da mão esquerda. ....	88

<b>Figura 41</b> - Conectividade enfraquecida de GPreCd para o Pólo Frontal Esquerdo (cluster 1) e Córtex Insular Direito (cluster 2). .....	89
<b>Figura 42</b> - Conectividade enfraquecida de GPreCe para o córtex orbital frontal direito.....	90
<b>Figura 43</b> - Conectividade enfraquecida de GPosCd para o hemisfério esquerdo do Opérculo Parietal. ....	90
<b>Figura 44</b> - Resumo das conectividades alteradas (todas enfraquecidas) encontradas para a atividade de extensão e flexão do tornozelo direito. ....	91
<b>Figura 45</b> - Conectividade reforçada do GPreCd Á divisão posterior do Giro Temporal Médio, hemisfério direito (cluster 1) e divisão posterior do Giro Temporal Médio, hemisfério esquerdo (cluster 2).....	92
<b>Figura 46</b> - Conectividade enfraquecida do GPosCd ao GPreCd (cluster 1) e Giro Frontal Médio, hemisfério direito (cluster 2).....	93
<b>Figura 47</b> - Resumo das conectividades alteradas (2 fortalecidas e 2 enfraquecidas) encontradas para a atividade de extensão e flexão do tornozelo esquerdo.....	93
<b>Figura 48</b> - Resumo da discussão de resultados para as tarefas relacionadas aos membros superiores. MD – mão direita e ME – mão esquerda. ....	102
<b>Figura 49</b> - Resumo da discussão de resultados para as tarefas relacionadas aos membros inferiores. TD – tornozelo direito e TE – tornozelo esquerdo.....	103

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Tipo de Análise de Segundo Nível.....	74
<b>Tabela 2</b> - Voluntários do grupo LM.....	76
<b>Tabela 3</b> - Voluntários do grupo NLM.....	76
<b>Tabela 4</b> - Número de participantes com imagens validades em cada tarefa.....	78
<b>Tabela 5</b> - Resumo de resultados para membros superiores.....	94
<b>Tabela 6</b> - Resumo de resultados para membros inferiores.....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LM	Lesão medular
LMt	Lesão medular traumática
NLM	Não lesionado medular
TRM	Trauma raquimedular
CF	Conectividade funcional
AMSd	Área motora suplementar, hemisfério direito
AMSe	Área motora suplementar, hemisfério esquerdo
APM	Área pré-motora
GPreCd	Giro pré-central, hemisfério direito
GPreCe	Giro pré-central, hemisfério esquerdo
GPosCd	Giro pós-central, hemisfério direito
GPosCe	Giro pós-central, hemisfério esquerdo
ASIA	Associação Americana de Lesões Medulares ( <i>American Spinal Injury Association</i> )
RMf	Ressonância Magnética funcional
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TR	Tempo de Repetição
BOLD	Sinal dependente do nível de oxigenação do sangue
VOA	Volume de ativação
Hb	deoxi-hemoglobina (hemoglobina sem oxigênio)
HbO2	oxi-hemoglobina (hemoglobina com oxigênio)
M1	Córtex motor primário
M2	Córtex motor secundário
S1	Córtex somatossensorial primário
S2	Córtex somatossensorial secundário
SN	Sistema nervoso
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TE	Tronco encefálico
ME	Medula espinhal
HCU	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

SEED	Semente. Região a partir da qual serão calculados os valores de conectividade.
PF	Pólo Frontal
CI	Córtex Insular
COF	Córtex Orbital Frontal
GFS	Giro Frontal Superior
LPS	Lóbulo Parietal Superior
GS	Giro Supramarginal
OP	Opérculo Parietal
GFM	Giro Frontal Médio
MS	Membros superiores
MI	Membros inferiores
ICM	interfaces cérebro-máquina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	<b>12</b>
1.1	Hipótese de Pesquisa	14
1.2	Objetivos	15
1.3	Objetivos Específicos	15
1.4	Estrutura da Dissertação	16
<b>2</b>	<b>NEUROANATOMIA FUNCIONAL DA PERCEPÇÃO E DO MOVIMENTO</b>	<b>17</b>
2.1	O Sistema Nervoso	17
2.2	Sistema somatossensorial	21
2.3	Sistema Motor	26
<b>3</b>	<b>LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA</b>	<b>31</b>
3.1	Fisiopatologia da Fase Primária da Lesão	32
3.2	Fisiopatologia da Fase Secundária da Lesão	32
3.3	Avaliando o Grau da Lesão Medular	36
3.4	Cuidados Médicos Agudos e de Reabilitação	39
<b>4</b>	<b>RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E FUNCIONAL</b>	<b>41</b>
4.1	Ressonância Nuclear Magnética	41
4.2	Magnetização do Tecido e Retorno ao Estado Inicial	43
4.2.1	Retorno da Magnetização Longitudinal – T1	44
4.2.2	Retorno da Magnetização Transversal T2	46
4.3	Formação da Imagem	47
4.4	Sequências de Pulso	48
4.4.1	Spin Eco	48
4.4.2	Gradiente Eco	49
4.5	Imagem Ecoplanar (EPI)	49
4.6	Ressonância Magnética Funcional	50
4.6.1	Origem do sinal – A Resposta Hemodinâmica	50
4.6.2	Efeito BOLD e o sinal de RMf	52
4.6.3	O Experimento de RMf	53
4.6.4	Métodos de Análise	54
<b>5</b>	<b>CONNECTIVIDADE FUNCIONAL</b>	<b>56</b>
5.1	Segregação e Integração	56
5.2	Definições	57

<b>5.3</b>	<b>Métodos de Conectividade Funcional utilizados em RMf.....</b>	<b>58</b>
<b>5.4</b>	<b>Modelo GLM.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>63</b>
<b>6.1</b>	<b>Participantes.....</b>	<b>63</b>
6.1.1	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão.....	63
6.1.2	Avaliação clínica dos voluntários.....	64
<b>6.2</b>	<b>Aquisição de Dados.....</b>	<b>65</b>
6.2.1	Anamnese.....	65
6.2.2	Equipamento de Ressonância Magnética.....	65
6.2.3	Aquisição de Dados Estruturais.....	65
6.2.4	Aquisição de Dados Funcionais.....	66
<b>6.3</b>	<b>Pré-processamento de Dados.....</b>	<b>69</b>
<b>6.4</b>	<b>Remoção de Ruídos.....</b>	<b>71</b>
<b>6.5</b>	<b>Análise de Primeiro Nível (Análise de Conectividade Funcional – CF).....</b>	<b>72</b>
<b>6.6</b>	<b>Análise de Segundo Nível (Nível de Grupos).....</b>	<b>73</b>
<b>6.7</b>	<b>Regiões SEED e Estatísticas de Rede.....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>76</b>
<b>7.1</b>	<b>Participantes.....</b>	<b>76</b>
<b>7.2</b>	<b>Aquisição de Dados.....</b>	<b>77</b>
<b>7.3</b>	<b>Análise de Conectividade.....</b>	<b>81</b>
<b>7.4</b>	<b>Conectividade Geral.....</b>	<b>82</b>
<b>7.5</b>	<b>Diferenças de Conectividade para a Tarefa da Mão Direita.....</b>	<b>84</b>
<b>7.6</b>	<b>Diferenças de Conectividade para a Tarefa da Mão Esquerda.....</b>	<b>86</b>
<b>7.7</b>	<b>Diferenças de Conectividade para a Tarefa do Tornozelo Direito.....</b>	<b>88</b>
<b>7.8</b>	<b>Diferenças de Conectividade para a Tarefa do Tornozelo Esquerdo.....</b>	<b>91</b>
<b>7.9</b>	<b>Síntese dos Resultados.....</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>96</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>107</b>
<b>9.1</b>	<b>Trabalhos Futuros.....</b>	<b>108</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>109</b>
	<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>119</b>
	<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>121</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Movimentos voluntários ocorrem quando os impulsos nervosos viajam do cérebro pela medula espinhal, passando pelos nervos periféricos e atingindo a musculatura. Estímulos sensoriais são transportados dos nervos periféricos para a medula espinhal e, finalmente, chegam até o cérebro (CREWE; KRAUSE, 2009). O funcionamento correto desse circuito completo permite a percepção sensorial e a realização de movimentos coordenados, primordiais para atividades de vida diária, como alimentar-se, ir ao banheiro, arrumar-se, fazer a higiene pessoal e interagir com outra pessoa.

A lesão traumática da medula espinhal (LMt) ocorre quando fragmentos quebrados de osso e ligamento invadem a medula espinhal (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013) e obstruem a comunicação entre o cérebro e outras partes do corpo inervadas no local da lesão ou abaixo dele, prejudicando os movimentos ou a percepção sensorial, frequentemente ambos. A corrupção desse complexo circuito pode levar a diversas consequências, comprometendo a capacidade do indivíduo de realizar as atividades de vida diária, afetando a saúde mental do sujeito e com altos custos para o sistema de saúde (HACHEM; AHUJA; FEHLINGS, 2017). Etiologicamente as lesões no canal medular são classificadas como traumáticas e não traumáticas. As lesões não traumáticas decorrem de patologias agudas e crônicas como tumores, infecções, acidentes vasculares, malformações e doenças degenerativas (AHUJA *et al.*, 2017). Os eventos traumáticos são responsáveis por 90% das LM (ONI-ORISAN *et al.*, 2016) e são objetivo deste estudo.

Lesões do sistema nervoso central, como a LM, induzem eventos neuroplásticos complexos, incluindo morte celular por necrose excitotóxica, bem como por apoptose (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013), mudanças na estrutura da mielina, diâmetro do axônio, brotamento axonal, redirecionamento de rota e eliminação (ILVESMÄKI *et al.*, 2017). Esses eventos começam na medula espinhal no nível da lesão (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013) e podem potencialmente alterar o tecido funcional e estrutural do cérebro (ILVESMÄKI *et al.*, 2017), contribuindo para uma reorganização funcional em vários níveis do sistema nervoso central, abrangendo estruturas corticais e subcorticais (NARDONE *et al.*, 2013). A reorganização do cérebro que ocorre devido à sua capacidade plástica, molda e remodela a rede neural em nível global e local (MOXON *et al.*, 2014), contrabalançando a perda de função e maximizando as funções residuais após a LM (KÄLL *et al.*, 2018) e pode contribuir para a recuperação de habilidades (CHEN, Q. *et al.*, 2017). Em 2016, um estudo (DONATI *et*

*al.*, 2016) foi capaz de melhorar a capacidade de pacientes com LM crônica de perceber sensações somáticas e exercer controle motor voluntário abaixo da lesão original, após um ano de treinamento com uma interface cérebro-máquina, e os indivíduos puderam ser reclassificados de ASIA A para C. A plasticidade cortical relatada pelo estudo (DONATI *et al.*, 2016), foi tida como responsável pela recuperação dos sujeitos.

A extensão da reorganização do cérebro após a lesão medular depende da localização da lesão, se é uma lesão completa ou incompleta (SABRE *et al.*, 2016), tempo após a lesão e exposição à reabilitação (PAN *et al.*, 2017). Os avanços da neuroimagem possibilitaram estudos de plasticidade neural no cérebro humano e ajudaram a demonstrar a reorganização funcional e estrutural após a lesão medular na última década (KAUSHAL *et al.*, 2017b). A ressonância magnética funcional (RMf) é um método bem estabelecido para detectar e delinear regiões cerebrais que mudam seu nível de ativação em resposta a condições experimentais (ROGERS *et al.*, 2007) e normalmente usa mudanças no sinal dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD) que reflete a ativação neuronal, ainda que indiretamente (ROGERS *et al.*, 2007). Uma das abordagens utilizadas para a compreensão das mudanças relacionadas à reorganização do cérebro é a análise da conectividade funcional (CF) (CASTELLANOS *et al.*, 2011) em dados de RMf. A conectividade funcional é descrita como dependências estatísticas dentro de séries temporais fisiológicas remotas (FRISTON, 2011) e geralmente é inferida, no contexto de RMf, com base no padrão de correlação observado para sinais BOLD registrados em várias áreas do cérebro (KAUSHAL *et al.*, 2017a).

Diferentes pesquisas usaram CF junto com RMf para investigar mudanças funcionais que ocorrem a nível de rede cerebral após a lesão da medula espinhal. A pesquisa de HOU, J. M. *et al.* (2014) observou alterações na CF dentro da rede motora, e inter-hemisférica, bilateralmente entre o córtex sensoriomotor primário após LM aguda. A pesquisa de MIN, Y. S. *et al.* (2015) relatou aumento da conectividade funcional entre o córtex motor primário (M1) e outras áreas motoras e diminuição da CF entre o córtex somatossensorial primário (S1) e córtex somatossensorial secundário (S2) após lesão medular. Nos anos subsequentes, outros estudos, como HOU, J. *et al.* (2016), KAUSHAL *et al.* (2017a, 2017b), ONI-ORISAN *et al.* (2016) e PAN *et al.* (2017), investigaram alterações na conectividade funcional após lesão medular usando RMf e relataram mudanças significativas, especialmente nos componentes da rede sensório-motora. A pesquisa de HAWASLI *et al.* (2018) comparou a CF entre 10 LM, 4 com lesão completa e 6 com lesão incompleta, e 37 indivíduos controle em 2018 e observaram alterações na conectividade funcional não apenas entre o grupo controle e LM, mas também dentro do grupo LM. Eles relataram que os indivíduos com LM completa tiveram a

conectividade entre as redes de controle e sensoriomotor interrompidas. Os estudos mencionados anteriormente são esforços para compreender melhor os mecanismos de plasticidade cerebral após a LM, mas a literatura existente ainda não explica como a reorganização cortical dessas redes funcionais cerebrais é estabelecida e avança ao longo do curso da LM e porque pessoas com lesões semelhantes têm resultados diferentes.

Pode-se identificar algumas questões específicas que ainda precisam ser respondidas no contexto da LM em relação a como e por que a reorganização das redes cerebrais é estabelecida; como essa reorganização evolui com o tempo no que diz respeito à gravidade e cronicidade da lesão; quando pode ser considerada uma evolução adaptativa ou mal adaptativa; e como pode ser promovido ou evitado, respectivamente (ATHANASIOU *et al.*, 2017). Responder essas questões pode auxiliar a identificação de biomarcadores precisos e sensíveis para intervenção de reabilitação ou prognóstico (PAN *et al.*, 2017), bem como na prevenção de plasticidades mal adaptativas após a lesão medular por meio de neuro-reabilitação individualizada e auxiliando no design de interfaces cérebro-máquina e tecnologias assistivas mais efetivas baseadas em conectividade para pacientes com lesão medular (ATHANASIOU *et al.*, 2017).

## 1.1 Hipótese de Pesquisa

Com base na fisiologia da LM descrita em CREWE; KRAUSE (2009) e MCDONALD; BECKER; HUETTNER (2013) e nos resultados dos pesquisadores mencionados anteriormente, sustentamos que existem diferenças relevantes em relação à CF subsequente LM, especialmente nos córtices motor e somatossensorial, tanto na força quanto no número de regiões do cérebro funcionalmente conectadas. Além disso, consideramos que, após a LM e ao longo do tempo de lesão, as conexões dentro da rede sensorio motora diminuirão e as dos componentes motores e sensoriais com regiões de integração de ordem superior aumentarão.

As consequências da LM dependem do nível em que a medula é danificada (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013) e seu dano neurológico é resultado da somatória de dois eventos distintos: lesão primária e lesão secundária (SCHOELLER *et al.*, 2016). A lesão primária ocorre dentro das primeiras 24 horas após a lesão e as últimas fases da lesão secundária podem durar de meses a anos (NORENBERG; SMITH; MARCILLO, 2004). Os problemas relacionados à LM não cessam com a fase secundária, no entanto, pois um sistema nervoso lesionado e pouco ativo pode ser incapaz de substituir as células de maneira adequada, e os indivíduos com LM podem experimentar uma perda lenta e progressiva da

função neurológica por longos períodos, além das complicações de sua lesão inicial (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013).

Sabendo-se que lesões na ME levam à interrupção (no mínimo parcial) do circuito sensorio motor, e que suas consequências podem levar a uma perda progressiva de função, supõe-se que a reorganização cortical nessas áreas seria mais pronunciada, impactando diretamente a conexão funcional entre elas. Justifica-se também o entendimento de que as conexões dentro da rede sensorio motora diminuirão e as dos componentes motores e sensoriais com regiões de integração de ordem superior aumentarão, como um mecanismo de compensação.

## **1.2 Objetivos**

Como descrito anteriormente, a literatura atual é insuficiente para entendermos como se dá a reorganização cortical em termos de conectividade funcional após a lesão medular e quais seus impactos para reabilitação dos indivíduos. A fim de melhor compreender tais mecanismos, o presente estudo utilizou ressonância magnética funcional durante um protocolo de execução de tarefas motoras específicas para avaliar possíveis alterações na dinâmica cortical de indivíduos com LM. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a abordar a CF usando um RMf baseado em tarefas e, nesse contexto, nossa pesquisa visa fornecer novos dados para ajudar a compreender a reorganização do cérebro após a LM, avaliar sua influência na conectividade funcional nas regiões sensoriais e motoras e o impacto para protocolos de reabilitação de sujeitos com LM.

## **1.3 Objetivos Específicos**

- Desenvolver um método para pré-processamento de imagens de RMf visando a aplicação da técnica de Conectividade Funcional;
- Aplicar um modelo de análise de conectividade cortical baseado em RMf para avaliar alterações corticais pós LM;
- Avaliar possíveis alterações na atividade cortical por meio da comparação com indivíduos não lesionados.

## 1.4 Estrutura da Dissertação

Este capítulo de introdução trouxe uma abordagem preliminar dos assuntos que serão abordados neste trabalho, juntamente às motivações, hipótese e objetivos da pesquisa. Os capítulos seguintes são estruturados da seguinte forma:

- **Capítulo 2:** Apresentação da neuroanatomia funcional envolvida na percepção e no movimento, a fim de compreender como o sistema nervoso se para executar um movimento voluntário.
- **Capítulo 3:** Descrição das questões associadas à fisiopatologia da lesão medular, bem como sua incidência e impactos na vida do lesionado.
- **Capítulo 4:** Introdução de conceitos relacionados à ressonância magnética funcional e sua importância para o estudo de lesão medular.
- **Capítulo 5:** Apresentação dos conceitos de conectividade funcional e suas ferramentas principais.
- **Capítulo 6:** Apresenta a metodologia utilizada neste trabalho para a coleta de dados, processamento de imagens e análise de conectividade funcional.
- **Capítulo 7:** Descrição dos resultados obtidos com a técnica de BOLD e CF.
- **Capítulo 8:** Discussão dos resultados apresentados.
- **Capítulo 9:** Apresentação das conclusões do presente trabalho, suas limitações e propostas para realizações de trabalhos futuros.

## 2 NEUROANATOMIA FUNCIONAL DA PERCEPÇÃO E DO MOVIMENTO

Para entender a lesão medular espinhal, suas consequências neuroanatômicas, individuais e sociais, faz-se necessário, primeiramente, compreender como o sistema nervoso se organiza a fim de executar um movimento voluntário, ou seja, que estão sob controle consciente do córtex cerebral (KANDEL *et al.*, 2014), e que são objetivo de estudo do presente trabalho.

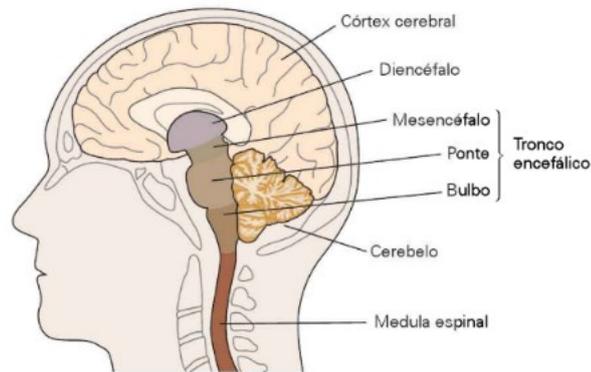
### 2.1 O Sistema Nervoso

O controle de funções do corpo humano e a integração do indivíduo ao meio ambiente é regulado pelo sistema nervoso, que recebendo os estímulos aplicados à superfície da pele, é capaz de interpretá-los e desencadear respostas adequadas a eles (DANGELO; FATTINI, 2007).

O Sistema Nervoso (SN) é subdividido em: Sistema Nervoso Central (SNC), composto pelo encéfalo e pela medula espinhal e Sistema Nervoso Periférico (SNP), que compreende os nervos cranianos e espinhais, os gânglios e as terminações nervosas (DANGELO; FATTINI, 2007; TORTORA; DERRICKSON, 2016). O sistema nervoso possui três subsistemas principais: o **eixo sensorial** que transmite sinais das terminações nervosas sensoriais periféricas para a medula espinhal, passando pelo tronco encefálico, cerebelo e chegando ao córtex; o **eixo motor** que levam sinais originados nas áreas centrais do sistema nervoso para os músculos e glândulas do corpo e um sistema **integrador** que avalia as informações sensoriais recebidas e gera respostas apropriadas (HALL; GUYTON, 2011).

O SNC é responsável pela organização e planejamento do movimento, recebendo a informação física de estímulos táteis, transduzida por mecanorreceptores da pele em atividade elétrica, que é retransmitida ao córtex cerebral, e utilizada em diferentes tarefas, como, por exemplo, no planejamento de comandos motores que descem pela medula, produzindo os movimentos (KANDEL *et al.*, 2014). A Figura 1 apresenta uma visão medial básica do sistema nervoso central.

**Figura 1** - Visão medial das principais divisões do SNC.



Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

A medula espinhal é a porção mais caudal do SNC, se estendendo desde a base do crânio até a primeira vértebra lombar (KANDEL *et al.*, 2014), e exerce basicamente duas funções: é condutora para as vias aferentes e eferentes, transmitindo informações para o encéfalo e comandos advindos deste, e área integradora para a coordenação de muitas atividades neurais subconscientes como, por exemplo, a retirada reflexa de parte do corpo de um estímulo potencialmente danoso (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

O sistema nervoso periférico contém uma rede ramificada de nervos de dois tipos funcionais: fibras aferentes para a transmissão de informações sensoriais para a medula espinhal e para o encéfalo, e as fibras eferentes para condução de sinais originados no SNC para a periferia, especialmente os músculos esqueléticos. A medula espinhal contém os neurônios motores responsáveis pelo movimento voluntário e as fibras nervosas que nela entram são agrupadas em 31 pares de nervos espinhais, cada um com uma divisão motora e sensorial. A *raiz dorsal* é a divisão sensorial, transmitindo informações de dor, temperatura, tato e sensorial visceral; e a *raiz ventral* é a divisão motora, cujos axônios inervam os músculos e através da qual atua o encéfalo a fim de controlar a atividade motora (KANDEL *et al.*, 2014). Trinta segmentos espinhais estão divididos em quatro grupos, e cada segmento recebe a denominação da vértebra seguinte adjacente à origem do nervo: cervical (C) 1 a 8, torácico (T) 1 a 12, lombar (L) 1 a 5 e sacral (S) 1 a 5 (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018). O último par de nervos espinhais trata-se do coccígeo (NETTER, 2018).

O encéfalo forma-se no início desenvolvimento embrionário e posteriormente diferencia-se em três partes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico (TE), e é a principal área integradora do sistema nervoso (DANGELO; FATTINI, 2007). Processos encefálicos são a

base do comportamento motor, como correr e se alimentar, e comportamentos cognitivos complexos, como pensamento, linguagem, emoções e criação (KANDEL *et al.*, 2014). O TE pode ser dividido em mesencéfalo, ponte e bulbo e possui, resumidamente cinco funções (KANDEL *et al.*, 2014):

1. Mediação de controle sensorial e motor de tronco e membros e controle motor da cabeça, pescoço e face. As aferências sensoriais e eferências motoras são transportadas por 12 (doze) pares de nervos cranianos, com função análoga aos 31 pares espinhais.
2. Local de entrada de sentidos especializados como audição e equilíbrio.
3. Mediação de reflexos parassimpáticos como diminuição da pressão cardíaca e constrição das pupilas.
4. Transporte de informações motoras e sensoriais para outras partes do SNC.
5. Regulação do estado de alerta através de uma estrutura nele presente denominada *formação reticular*.

O cerebelo é importante para a manutenção da postura, equilíbrio e coordenação de movimentos corporais. Também está envolvido no aprendizado de habilidades motoras e na linguagem e outras funções cognitivas (KANDEL *et al.*, 2014).

No cérebro encontra-se o diencéfalo, dividido basicamente em tálamo e hipotálamo, sendo elo fundamental entre a via sensorial de periferia e regiões corticais nos hemisférios cerebrais. Também atua nos níveis de atenção e consciência, regula a homeostase e comportamentos reprodutivos do ser humano (KANDEL *et al.*, 2014).

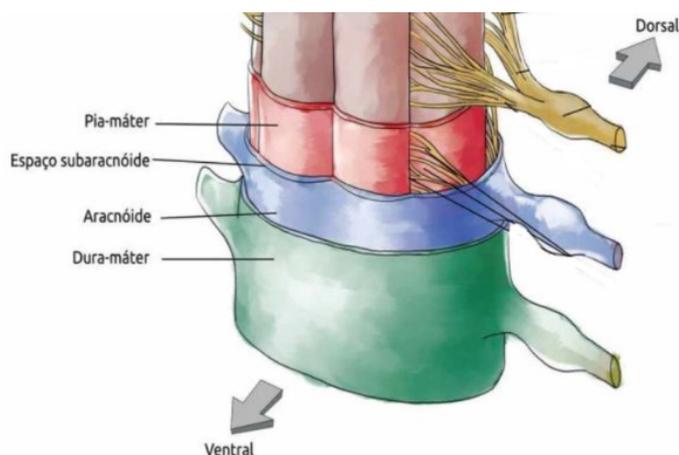
Os hemisférios cerebrais constituem a maior parte do encéfalo, são compreendidos pelo córtex cerebral, a substância branca adjacente, os núcleos da base, a amígdala e o hipocampo, e interligados pelo corpo caloso. A amígdala está relacionada com a expressão da emoção e a formação hipocampal está envolvida com a formação de memória, enquanto os núcleos da base atuam no controle do movimento e aprendizado motor (KANDEL *et al.*, 2014). O córtex cerebral corresponde à camada mais externa do cérebro dos vertebrados, sendo local do processamento neuronal mais sofisticado e distinto (HALL; GUYTON, 2011; STANDRING, 2015), desempenhando um papel crucial no planejamento e execução de ações diárias ao longo da vida do indivíduo. O córtex cerebral dos seres humanos apresenta uma forma convoluta constituída de depressões (*sulcos*) que separam regiões elevadas (*giros*), a fim de aumentar a área de processamento neuronal, reduzindo a necessidade de aumento de volume (NOLTE, 2008; STANDRING, 2015).

O córtex cerebral dos mamíferos contém numerosas áreas anatômicas e funcionalmente distintas dispostas em um mosaico complexo ao longo da lâmina cortical (VAN ESSEN *et al.*, 1998). Algumas regiões corticais têm funções mais simples e diretas, que são os córtices primários. Isso inclui áreas que recebem informações sensoriais diretamente (visão, audição, sensação somática) ou diretamente envolvidas na produção de movimentos de membros ou olhos. Os córtices de associação atendem a funções mais complexas, incluindo memória, linguagem, abstração, criatividade, julgamento, emoção e atenção (SWENSON, 2006).

O córtex cerebral não apresenta a mesma estrutura ao longo de sua extensão. Existem três tipos de córtices: **Paleocórtex**: majoritariamente presente em áreas restritas da base do telencéfalo e que está relacionado com o sistema olfativo. **Arquicórtex**: presente no hipocampo. E **Neocórtex**: grande maioria da superfície cerebral. Seu nome advém da palavra grega *neo*, que significa “novo”, pois foi o que apareceu mais tardiamente na escala filogenética (NOLTE, 2008; STANDRING, 2015). Nos primatas o neocórtex é muito desenvolvido, representando, na espécie humana, aproximadamente de 95% da área cortical (NOLTE, 2008; STANDRING, 2015).

O encéfalo e a medula espinhal são envolvidos e protegidos por membranas de tecido conjuntivo, chamadas meninges (DANGELO; FATTINI, 2007; TORTORA; DERRICKSON, 2016) encefálicas e espinhais, respectivamente. A meninge mais externa é denominada de duramáter e, sendo espessa e resistente, reveste as delicadas estruturas do SNC. É formada por tecido conjuntivo rico em colágeno e contém grandes vasos sanguíneos e nervos. A meninge média é chamada aracnoide, devido ao arranjo de fibras colágenas elásticas em forma de teia de aranha. É formada por tecido conjuntivo e não contém vasos sanguíneos. A meninge mais profunda é a pia-máter, que se adere à superfície da medula espinhal e do encéfalo. Contém numerosos vasos sanguíneos. Entre a aracnoide e a pia-máter está o espaço subaracnóide onde circula o líquido (DANGELO; FATTINI, 2007). A Figura 2 apresenta esquematicamente as meninges que recobrem a medula espinhal.

**Figura 2** - Representação esquemática das meninges que recobrem a medula espinhal.



Fonte: Adaptado de (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018).

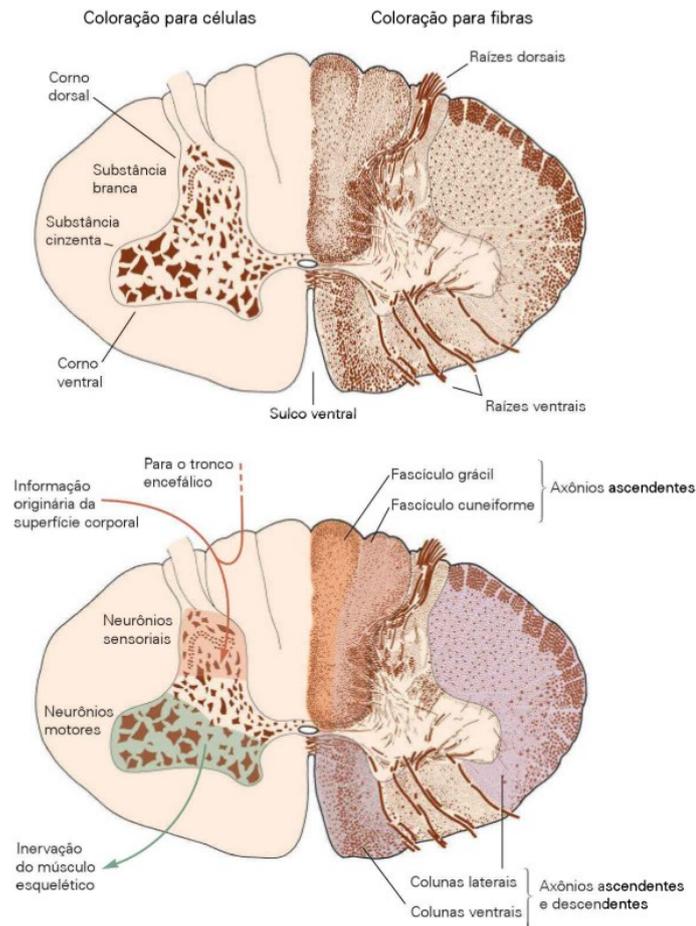
## 2.2 Sistema somatossensorial

Para se distinguir sensorialmente uma xícara e um caderno é necessária a ação integrativa de diversas regiões corticais. A informação sensorial de tronco e membros entra na medula espinhal, com região central cinzenta no formato H, rodeada por substância branca. A substância cinzenta na medula é composta principalmente de neurônios motores e de associação, que servem como estações de transmissão para os impulsos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018; DANGELO; FATTINI, 2007; TORTORA; DERRICKSON, 2016) e está dividida em: **cornos dorsais** (posteriores), contendo grupos de neurônios sensoriais (núcleos sensoriais) que recebem informações de estímulos sobre a superfície corporal; e **cornos ventrais** (anteriores), contendo grupos de neurônios motores (núcleos motores), cujos axônios saem da medula e inervam músculos (KANDEL *et al.*, 2014).

A substância branca na medula, assim denominada devido à bainha de mielina que envolve os axônios, contém feixes de neurônios de vias ascendentes (aférentes) e descendentes (eferentes) e é dividida em colunas dorsal, lateral e ventral. As colunas dorsais contêm apenas axônios de neurônios ascendentes, que carregam informações somatossensoriais para o TE, os fascículos grácil e cuneiforme. As colunas laterais possuem tanto axônios ascendentes quanto descendentes, do TE e córtex e que inervam neurônios da ME. Assim como as colunas laterais, as ventrais possuem axônios aferentes e eferentes, porém na coluna ventral carregam informação acerca de sensações dolorosas e térmicas para os níveis superiores do SNC

(KANDEL *et al.*, 2014). A Figura 3 apresenta um esquema descrevendo os principais componentes anatômicos da medula espinhal.

**Figura 3** - Características anatômicas da medula espinhal.



Fonte: (KANDEL *et al.*, 2014).

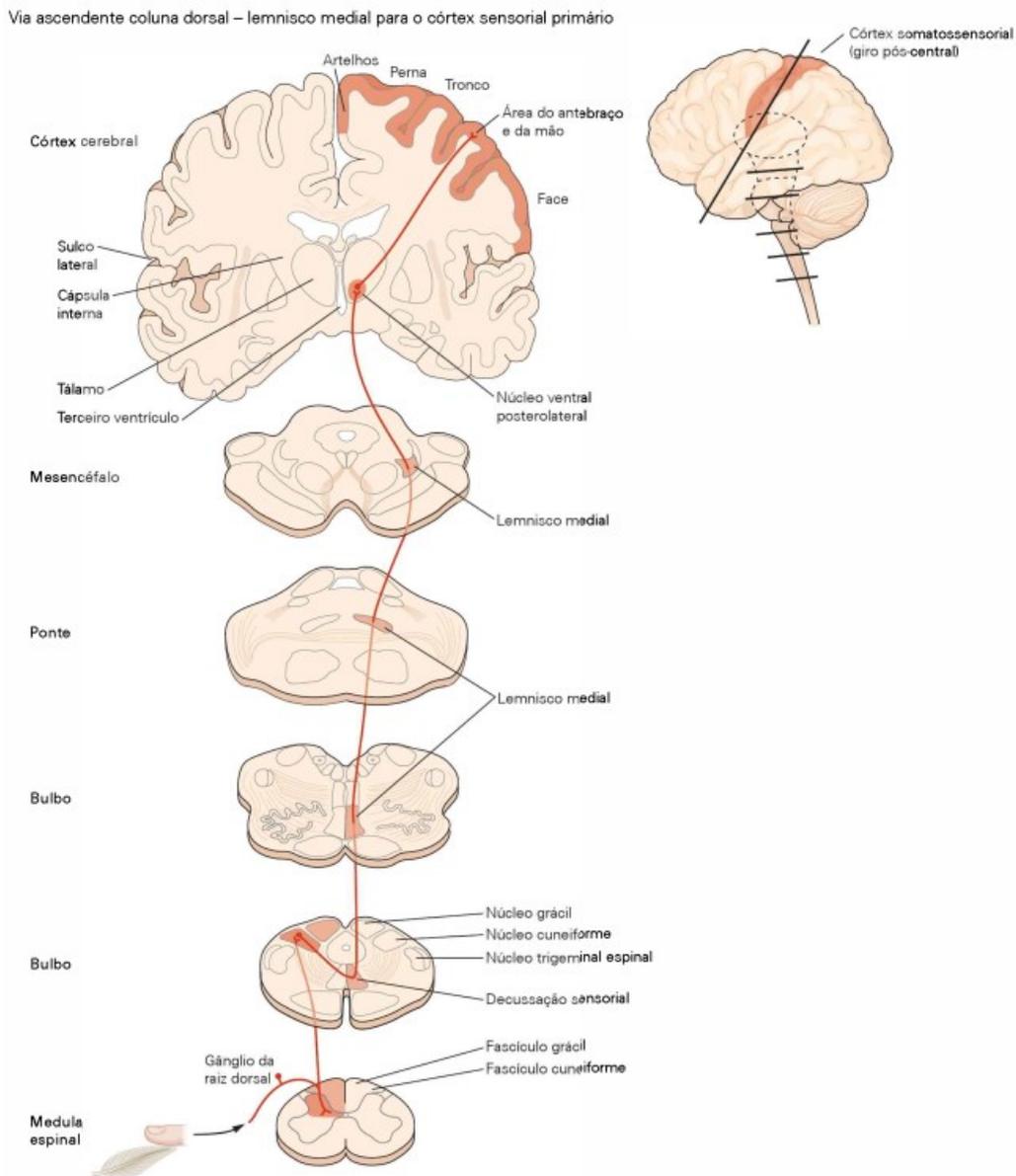
A medula espinhal é dividida em quatro regiões principais: cervical, torácica, lombar e sacral. Cada nervo espinhal associa-se a medula por meio da raiz dorsal e da raiz ventral. Os nervos da região cervical estão relacionados com a percepção sensorial e funções motoras da parte de trás da cabeça, pescoço e braços. Os torácicos inervam a parte superior do tronco e os espinhais, lombares e sacrais inervam parte inferior do tronco, costas e pernas (KANDEL *et al.*, 2014). Cada nervo espinhal associa-se a medula por meio da raiz dorsal e da raiz ventral.

A informação sensitiva transmitida dos receptores para a medula espinhal e para o encéfalo é conduzida ao longo das vias: ântero-lateral (espinotalâmica) que consistem nos tratos anterior e lateral e conduzem impulsos nervosos das sensações de dor, frio e calor (temperatura), tato grosseiro, pressão e prurido. A via do lemnisco medial - funículo posterior (fascículo grácil

e cuneiforme) conduzem impulsos de propriocepção, tato discriminativo, estereognosia, discriminação do peso e sensibilidade vibratória (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018).

As fibras aferentes primárias que carregam informações sobre tato entram na coluna dorsal ipsilateral (do mesmo lado do estímulo) e ascendem para o bulbo. As fibras que se originam na parte inferior do corpo transitam pelo fascículo grácil e seguem para o núcleo grácil, e as da parte superior seguem pelo fascículo cuneiforme até o núcleo cuneiforme. Os axônios dos neurônios desses núcleos sofrem a decussação piramidal no bulbo e passam para o outro lado do encéfalo (contralateral), ascendendo ao tálamo pelo lemnisco medial (feixe de fibras), onde são mediadas e retransmitidas ao córtex cerebral (KANDEL *et al.*, 2014). A Figura 4 mostra o fluxo que a informação somatossensorial segue desde a medula até o córtex.

**Figura 4** - Exemplo de via aferente para a informação somatossensorial, através do lemnisco medial.

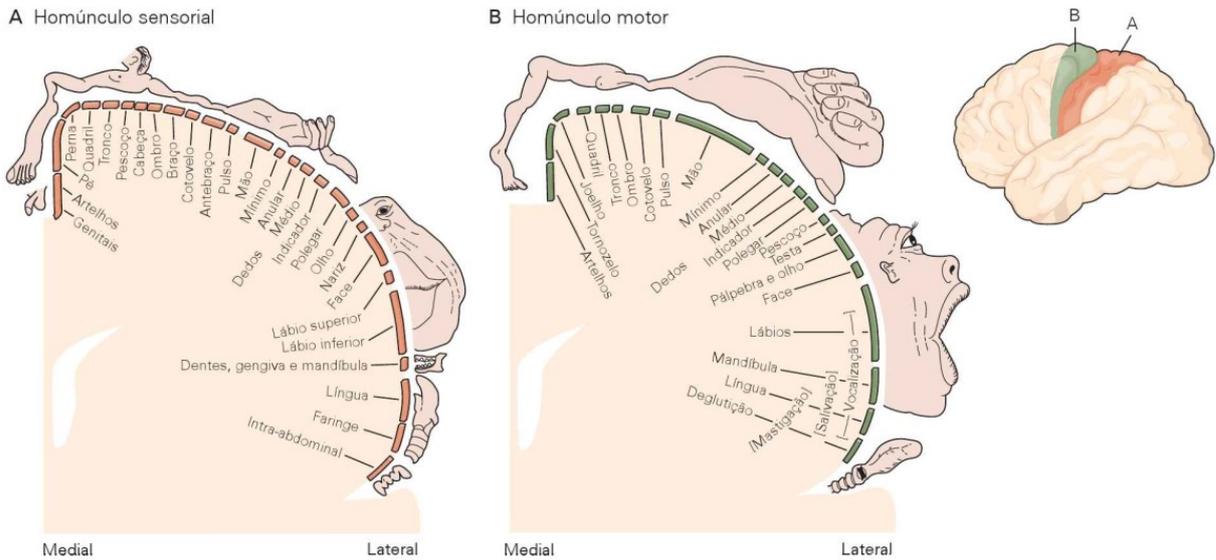


Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

A informação somatossensorial é transmitida principalmente ao córtex somatossensorial primário (S1), onde é organizada somatotopicamente, formando um mapa neural da superfície corporal, conforme observado por Wilder Penfield. Tal representação cortical é proporcional à densidade de inervação da parte do corpo em questão, traduzindo o refinamento da discriminação dessas partes. Por exemplo, sentido extremamente discriminativo de tato nos dedos se reflete em uma extensa área cortical dedicada ao processamento somatossensorial das

mãos (KANDEL *et al.*, 2014). O córtex motor também é organizado de maneira semelhante e possui um mapa neural da superfície corporal, conforme observado na Figura 5.

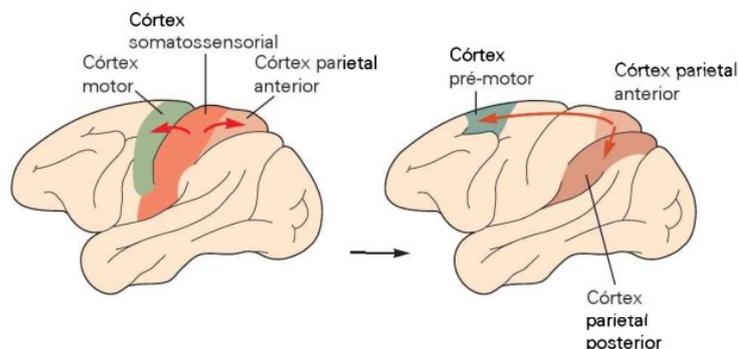
**Figura 5** - Homúnculos sensorial e motor. Ilustra a área cortical dedicada a regiões específicas do corpo.



Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

Neurônios do córtex somatossensorial projetam-se para outros neurônios de áreas adjacentes, que por sua vez também se projetam para áreas vizinhas, aumentando a complexidade do processamento e sendo usada para controle motor, coordenação mão-olho e memória relacionada ao tato, por exemplo. Os sistemas sensoriais comunicam-se com porções do córtex motor através dessas projeções, como por exemplo, os neurônios do S1 projetam-se diretamente para o córtex motor primário (M1) e para a área de associação somatossensorial, no córtex parietal, que por sua vez projeta-se para o córtex pré-motor e outras áreas de associação de ordem superior. Esse sistema de intercomunicação pode ser visto na Figura 6.

**Figura 6** - Processamento de informações sensoriais iniciando-se em S1 e direcionando-se para M1 e córtex pré-motor.



Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

Resumindo-se: a partir do estímulo sensorial, a informação é processada por vias seriais e paralelas para o córtex somatossensorial, e para áreas de associação. Existe uma conexão próxima entre as funções sensoriais e motoras no córtex, uma vez que uma das principais finalidades das informações somatossensoriais é guiar o movimento voluntário (KANDEL *et al.*, 2014).

### 2.3 Sistema Motor

Uma vez tendo as informações sensoriais adequadas, o sistema motor irá mediá-las e algumas regiões específicas de seu córtex influenciarão grupos musculares específicos, já que este sistema também é organizado somatotopicamente (KANDEL *et al.*, 2014).

O sistema motor possui níveis hierárquicos de controle, com o encéfalo no topo e a ME na base. O nível superior é representado pelas áreas de associação do neocórtex e pelos núcleos basais, e está relacionado com a **estratégia**: qual a melhor estratégia para atingir o movimento desejado? O nível intermediário, composto pelo córtex motor e cerebelo está envolvido com **tática**: quais as sequências de contrações musculares necessárias para atingir, de forma suave e correta, a meta? O nível inferior, mais baixo, é representado pelo tronco encefálico e a medula espinhal. Está ligado à **execução**: que tipo de ativação do neurônio motor e conjunto de interneurônios que geram o movimento e fazem os ajustes posturais necessários (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018)?

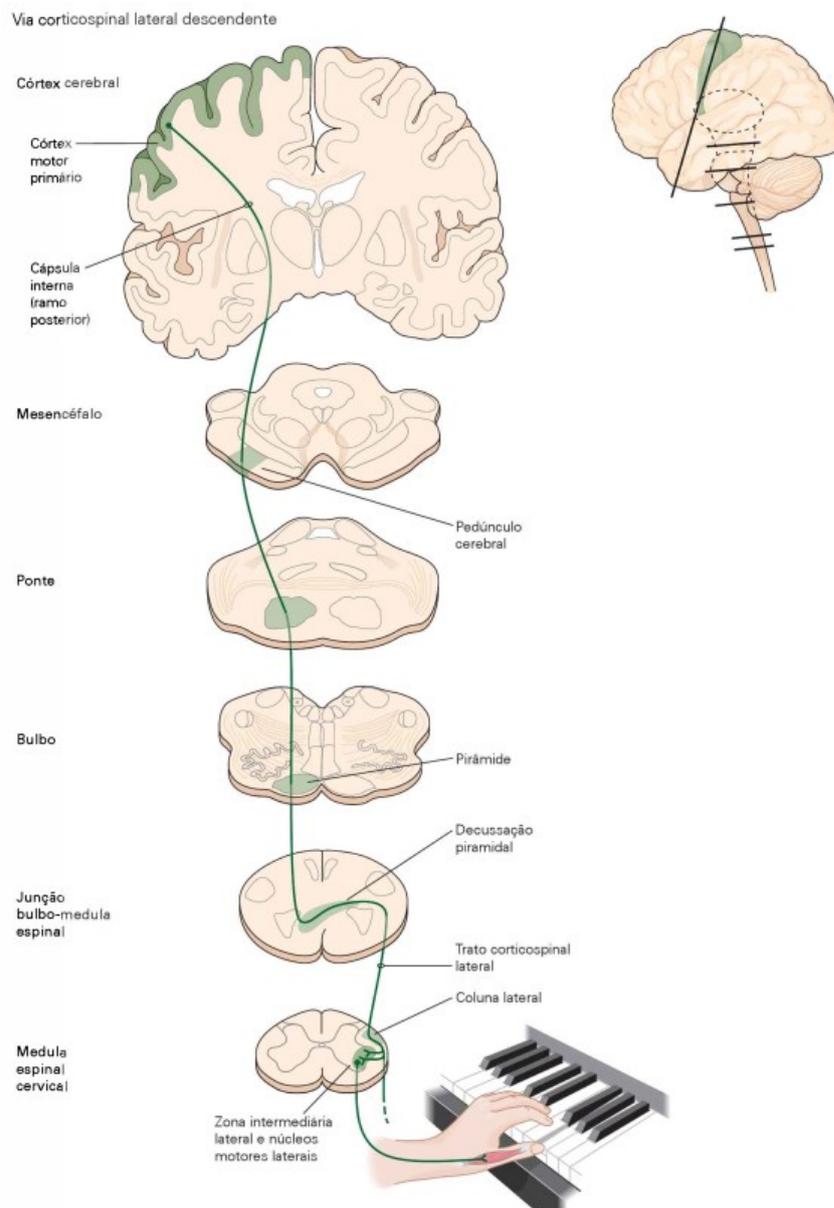
O controle dos movimentos musculares precisos e delicados é feito pelo córtex motor. Quando ocorre a integração sensório-motora, o estímulo do é enviado para a medula espinhal em duas vias descendentes motoras principais: via direta (piramidal) e indireta (extrapiramidal)

(BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018; TORTORA; DERRICKSON, 2016). As vias diretas – os tratos corticoespinal lateral, corticoespinal ventral (anterior) e corticobulbar, conduzem impulsos nervosos destinados a produzir movimentos voluntários precisos dos músculos esqueléticos (HALL; GUYTON, 2011). O trato corticoespinal humano possui aproximadamente um milhão de neurônios, dos quais 40 (quarenta) por cento originam-se no córtex motor (KANDEL *et al.*, 2014). As vias indiretas - tratos rubroespinal, tetoespinal e vestibuloespinal, conduzem impulsos nervosos que programam os movimentos automáticos, auxiliam a coordenação de movimentos corporais com estímulos visuais, mantêm o tônus do músculo esquelético e a postura, e desempenham um papel importante no equilíbrio, regulando o tônus muscular em resposta aos movimentos da cabeça (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018; TORTORA; DERRICKSON, 2016). As vias motoras conduzem impulsos da área motora primária do córtex cerebral aos músculos esqueléticos (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Os axônios do córtex motor descem pela substância branca subcortical e pedúnculo cerebral no mesencéfalo. No bulbo formam as chamadas pirâmides bulbares e, em sua junção com a medula, cerca de 90 (noventa) por cento das fibras do trato corticoespinal sofre a decussação piramidal, cruzando para o lado oposto da medula (contralateral). Cerca de 10 (dez) por cento das fibras fazem esse cruzamento quando atingem o nível da medula onde terminam. As fibras do trato corticoespinal fazem conexões com motoneurônios e sinapses com interneurônios na medula, comandando grandes grupamentos musculares (KANDEL *et al.*, 2014).

Os músculos somáticos, que são a maior parte dos músculos esqueléticos (TORTORA; DERRICKSON, 2016), são inervados pelos neurônios motores somáticos do corno ventral da ME. Essas células são chamadas de neurônios motores inferiores e seus axônios se agrupam para formar as raízes ventrais que se unem a raiz dorsal para formar um nervo espinhal. Os neurônios motores superiores se projetam do encéfalo para a medula espinhal (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018). Os neurônios motores inferiores da ME são divididos em neurônios motores alfa e gama. Os primeiros são diretamente responsáveis pela geração de força pelo músculo e ele, juntamente com as fibras musculares que inerva formam o componente básico do controle motor chamada de unidade motora (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018). Todo esse fluxo de informações do córtex cerebral até o músculo pode ser observado na Figura 7.

**Figura 7** - Exemplo de via eferente para a informação motora, através da via corticoespinal lateral.



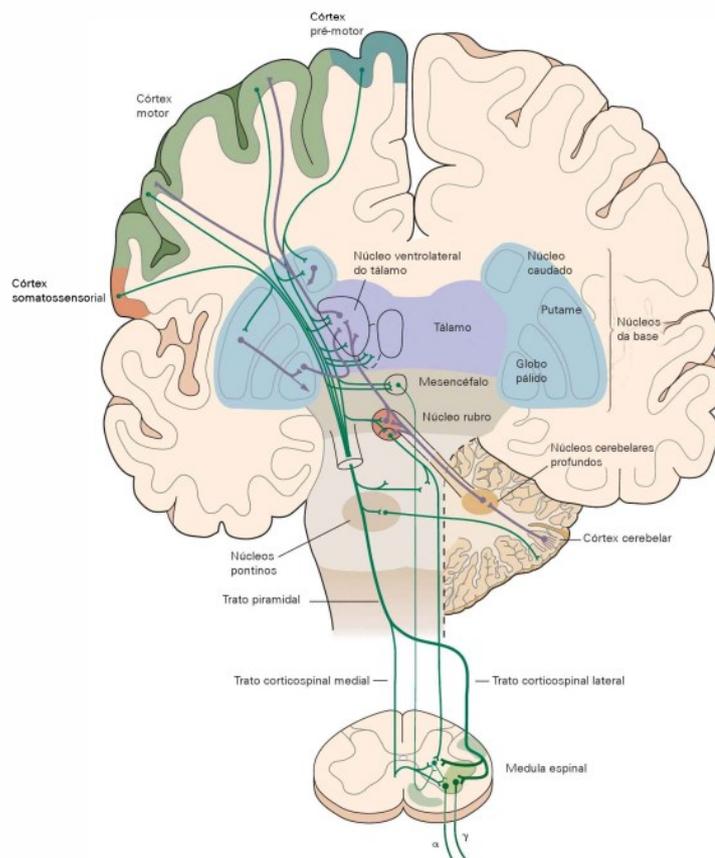
Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

Assim, para realizar um movimento voluntário em uma sequência correta e apropriada é necessário um *input* constante de informações visuais, sensoriais e proprioceptivas. Para além disso, as informações eferentes do córtex motor estão sob influência (mediação) constante de outras regiões motoras do encéfalo, como o cerebelo e núcleos da base, que fornecem retroalimentação para que a execução de movimentos complexos seja suave, estando também relacionadas com o aprendizado motor e aperfeiçoamento de habilidades motoras (KANDEL *et al.*, 2014). A execução de movimentos voluntários envolve basicamente todo o neocórtex.

Diferentes aspectos do controle motor estão localizados em diferentes regiões do córtex cerebral. Um movimento direcionado a um objeto depende do conhecimento do corpo no espaço, direção para onde ir e a escolha de um plano para chegar no local desejado (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018). Além do córtex motor, Penfield também descobriu dois mapas motores somatotopicamente organizados: área pré-motora (APM) - região lateral e outro em uma região medial, área motora suplementar (AMS), as duas áreas desempenham funções similares, porém em grupos musculares diferentes (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2018). Um trabalho experimental recente realizado com macacos reforça também a ideia de que essas regiões tenham um papel importante no planejamento do movimento (DYONÍSIO, 2019).

A complexidade de coordenação dessas estruturas e suas associações e interdependências é parcialmente ilustrada na Figura 8. Nela as principais projeções descendentes são mostradas em **verde** e projeções de retroalimentação e conexões locais em **lilás**.

**Figura 8** - Coordenação de componentes do sistema motor para produzir movimento voluntário.



Fonte: adaptado de (KANDEL *et al.*, 2014).

Uma vez compreendido o funcionamento do circuito que permite ao ser humano, partindo da percepção de um estímulo somatossensorial, responder com um movimento voluntário, pode-se compreender melhor a fisiopatologia da lesão medular e seus impactos nas atividades diárias de um indivíduo, explorados no próximo capítulo.

### 3 LESÃO MEDULAR TRAUMÁTICA

A lesão da medula espinhal (LM) é um grande problema médico pois, atualmente, não há maneira de reparar o sistema nervoso central (SNC) e restaurar a função (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013). A LM desperta intenso interesse entre os profissionais de reabilitação e outros de saúde porque, em um momento, a lesão causa mudanças profundas em praticamente todos os sistemas físicos e habilidades funcionais. Além disso, a maioria das pessoas que sofrem novas lesões são jovens adultos com uma vida inteira de experiências pela frente (CREWE; KRAUSE, 2009). No Brasil, os dados mais recentes de incidência e prevalência encontrados foram publicados por 94, com estatísticas de incidência de 71 novos casos por 1 milhão de habitantes/ano e uma taxa de prevalência estimada em 180 mil indivíduos, colocando as taxas de lesão medular do Brasil entre as maiores do mundo (SANTIAGO *et al.*, 2012).

Os dados do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que, num total próximo a 20 milhões de internações/ano, as hospitalizações decorrentes de lesões perfazem cerca de 700.000/ano e, dessas, cerca de 20.000 correspondem às lesões por trauma da coluna e medula espinhal (SANTIAGO *et al.*, 2012). Considerando-se que os indivíduos com LM necessitam de serviços médicos e de reabilitação multidisciplinares para reconstruir suas vidas e contemplar a oportunidade de um futuro independente e produtivo (CREWE; KRAUSE, 2009), torna-se interessante a investigação mais detalhada das origens da lesão, suas consequências e possibilidades de reabilitação do indivíduo.

Quando a medula espinhal é danificada, a comunicação é interrompida entre o cérebro e partes do corpo que são inervadas no local da lesão na medula ou abaixo dela. A lesão pode ser completa (nenhuma fibra nervosa está funcionando abaixo do nível da lesão) ou incompleta (uma ou mais fibras nervosas estão preservadas) (CREWE; KRAUSE, 2009). As consequências da LM dependem do nível em que a medula é danificada. Geralmente, lesões no pescoço têm como consequência tetraplegia, com perda da função intestinal e controle urinário, enquanto lesões na região torácica ou lombar podem causar paraplegia, também com disfunção intestinal e urinária. Em sua forma mais grave, a LM causa paralisia e perda de sensibilidade por todo o corpo, incapacidade de controlar as funções intestinais e urinárias, problemas de controle de funções autônomas, como regulação da pressão arterial e incapacidade de respirar ou tossir (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013). O dano neurológico decorrente da lesão

medular é resultado da somatória de dois eventos distintos: lesão primária e lesão secundária (SCHOELLER *et al.*, 2016).

### 3.1 Fisiopatologia da Fase Primária da Lesão

A lesão traumática ocorre quando fragmentos quebrados de osso e ligamento colidem com a medula espinhal, que responde inchando até encontrar resistência do canal ósseo da coluna vertebral. O inchaço que compõe a lesão inicial reduz o fluxo de sangue venoso, causando um infarto venoso secundário na parte central da medula (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013).

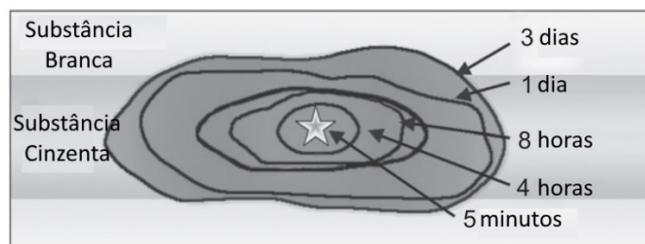
A fase primária da lesão caracteriza-se por quatro mecanismos relacionados ao trauma em si: **primeiro** o impacto da pressão na medula, causada pela ruptura do disco intervertebral. O **segundo** mecanismo é devido ao impacto associado à compressão transitória, como ocorre em pacientes que apresentam alguma patologia cervical preexistente e sofrem lesão por hiperextensão. Esse alongamento forçado da coluna pode levar ao **terceiro** tipo de lesão, que é a lesão por hiperextensão, ocorrendo por cisalhamento ou estiramento da medula espinhal e/ou do seu suprimento sanguíneo. Finalmente, a laceração ou transecção da medula compreendem o **quarto** mecanismo de lesão primária e podem ocorrer por deslocamento severo ou feridas penetrantes, levando à secção parcial ou total da medula (DEL BEL; SILVA; MLADINIC, 2009; DUMONT *et al.*, 2001).

Esses mecanismos iniciam uma cascata de eventos que prejudica o tecido vizinho, levando à fase secundária da lesão.

### 3.2 Fisiopatologia da Fase Secundária da Lesão

Durante essa fase secundária, que ocorre nas primeiras 24 horas após a fase primária, as células morrem por necrose excitotóxica e por apoptose. Isso faz com que o local da lesão inicial aumente rapidamente em um orifício no meio da medula espinhal. Como uma borda semelhante a uma “rosquinha” de tecido viável geralmente permanece no nível da lesão, a LM afeta preferencialmente a massa cinzenta (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013), devido à consistência e abundante vascularização desta região (BOTERO ESPINOSA; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; DONNELLY; POPOVICH, 2008). A Figura 9 mostra um esquema simplificado da evolução da lesão da fase primária para a secundária.

**Figura 9** - Evolução da lesão da fase primária para a secundária.



Fonte: adaptado de (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013).

Uma segunda onda de morte celular retardada ocorre durante as semanas após a lesão medular. Ela elimina principalmente oligodendrócitos, as células mielinizantes, dos tratos de substância branca adjacentes. Uma vez que cada oligodendrócito mieliniza de 10 a 40 axônios diferentes, a perda de um oligodendrócito leva a uma perda exponencial de mielina e, portanto, função (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013). Essa segunda onda da lesão endógena secundária, é também caracterizada por aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, apoptose glial e neural, além de uma complexa resposta neuroinflamatória, que pode persistir meses ou anos após trauma inicial (DONNELLY; POPOVICH, 2008; DUMONT *et al.*, 2001; FLEMING *et al.*, 2006; PROFYRIS *et al.*, 2004; TRAN; WARREN; SILVER, 2018).

A presença de fagócitos, como os macrófagos, neutrófilos e micróglias liberam citocinas cruciais para a ativação astrocitária (BOTERO ESPINOSA; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013; DEL BEL; SILVA; MLADINIC, 2009) e, como consequência, pontos hemorrágicos aparecem distantes do local da lesão original devido à ruptura de vasos sanguíneos da microvasculatura (BOTERO ESPINOSA; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

Células sanguíneas e proteínas do soro invadem a região lesionada, causando edema e aumentando da pressão intersticial, reduzindo a circulação sanguínea medular e levando à isquemia, hipóxia/ânóxia e/ou hipoglicemia (TATOR; FEHLINGS, 1991). Microhemorragias são observadas no espaço perivascular da microcirculação da substância cinzenta, que se estende nas direções axial e radial em poucas horas pós-trauma, aumentando mais o edema (BOTERO ESPINOSA; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013).

Com o passar do tempo após a lesão medular, o número de petéquias (pequenas manchas) aumenta, formando uma volumosa região hemorrágica. A hemoglobina liberada é tóxica as células do SNC, o que causa a expansão da área de tecido danificado (GERZANICH *et al.*, 2009). O infarto tecidual que ocorre, propaga a necrose no tecido nervoso e é intensificado por mecanismos como a trombose e o choque neurogênico (SCHOELLER *et al.*, 2016).

Com o trauma medular há uma grande produção do principal neurotransmissor excitatório do SNC, o glutamato, que leva ao hiper estímulo dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos, resultando na morte celular por excitotoxicidade e alterando a homeostase iônica. O desequilíbrio iônico, principalmente de íons cálcio, sódio e potássio é fator preponderante para a morte celular por apoptose e por necrose, uma vez que a alteração na concentração desses íons perturba a excitabilidade e a transmissão sináptica (BALLESTEROS PLAZA *et al.*, 2012).

A produção de radicais livres é outra consequência da alteração iônica. Essas substâncias produzem lesão nas membranas celulares que implicam em morte celular associada à disfunção de organelas, contribuindo com alteração da homeostase do cálcio, levando a um ciclo vicioso que desregula diversos mecanismos, como de transmissão de impulsos nervosos, além de tornar a induzir a apoptose celular (NUNES; MORAIS; FERREIRA, 2017).

Conforme (BOTERO ESPINOSA; GÓMEZ; CHAPARRO, 2013) o principal mecanismo de lesão por causa vascular é a isquemia, que é agravada pela vasoconstrição, pela perda da microcirculação e/ou pela hipoperfusão sistêmica. A redução no fluxo sanguíneo causa morte celular, depósito de radicais livres, e outros bioprodutos tóxicos, que agem como sinalizadores que iniciam a progressão da inflamação pós-traumática e apoptose (DEL BEL; SILVA; MLADINIC, 2009).

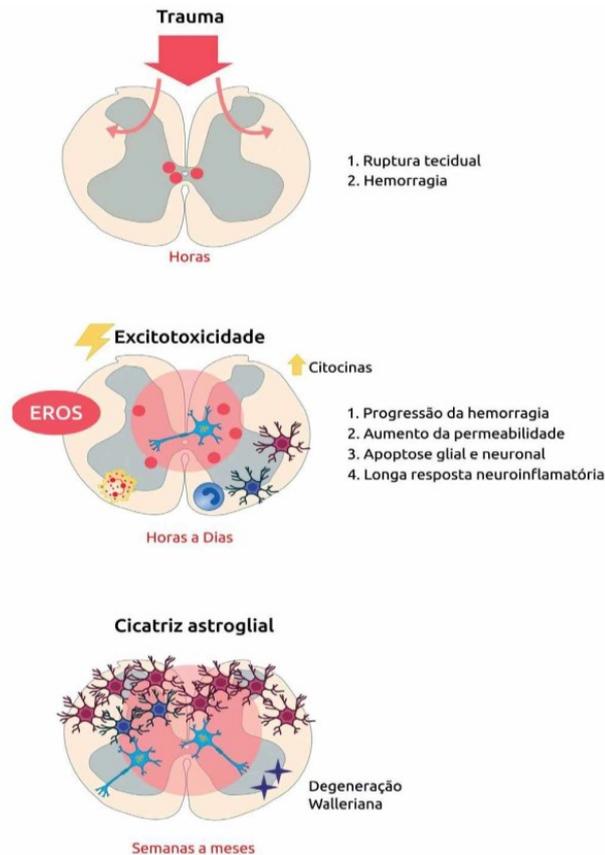
É proposta a existência de uma segunda fase inflamatória, que se inicia aproximadamente no 14º dia pós-lesão, e persiste até por volta do 180º dia, com pico nos 60º tanto de polimorfonucleares quanto de micróglia, o que sugere uma divisão entre as fases aguda e crônica, mostrando também que os neutrófilos polimorfonucleares persistem por meses no processo, e podem potencializar o dano a longo prazo (BECK *et al.*, 2010).

A degeneração Walleriana, uma das principais responsáveis pela mortalidade de células do tecido neural, é resultante de um processo de degeneração do axônio da célula neural após um trauma. No sistema nervoso central, o mecanismo de reparação é diferente do mecanismo do sistema nervoso periférico. Além das alterações na microcirculação, alteração na homeostase, presença de inflamação, há formação da cavidade cística, que posteriormente será preenchida pela cicatriz glial (KALB; STRITTMATTER, 2000).

As últimas fases da lesão secundária podem durar de meses a anos e são caracterizadas pelo desenvolvimento de cistos e formação de uma cicatriz astrogliar (NORENBERG; SMITH; MARCILLO, 2004). A formação de cicatrizes na glia é um fator essencial na recuperação das lesões no sistema nervoso central, já que a eliminação de astrócitos reativos causa aumento do tamanho da lesão e a perda considerável de macromoléculas através da barreira hematoencefálica comprometida (MEYER *et al.*, 2006). Acredita-se que a natureza molecular

da cicatriz glial, incluindo a produção de moléculas inibitórias pelos astrócitos é a principal causa de carência de regeneração axonal (FITCH; SILVER, 2008; TRAN; WARREN; SILVER, 2018). A Figura 10 ilustra alguns mecanismos em ação durante a segunda fase da lesão medular.

**Figura 10** - Mecanismos em ação durante a lesão medular.



Fonte: adaptado de (SCHOELLER *et al.*, 2016).

Os problemas relacionados à LM não cessam com a onda secundária de morte celular, no entanto. Um sistema nervoso lesionado e pouco ativo pode ser incapaz de substituir as células de maneira adequada, principalmente as células gliais. Portanto, os indivíduos com LM podem experimentar uma perda lenta e progressiva da função neurológica por longos períodos, além das complicações de sua lesão inicial (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013).

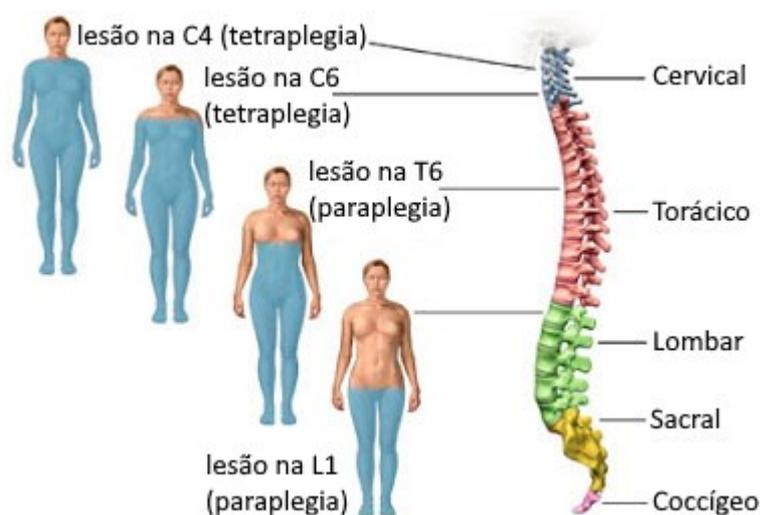
Observa-se, portanto, que o quadro fisiopatológico da lesão medular se apresenta em um panorama amplo, complexo, com o envolvimento de vários tipos celulares, e um número ainda maior de fatores moleculares. Em face dessas questões, estudos dedicados à lesão medular traumática, tem se voltado a estratégias que visem redução do edema e da produção de radicais livres, controle da inflamação e excitotoxicidade, inibição da apoptose celular, reparo da

desmielinização, regeneração axonal e restauração da condutibilidade e conectividade, reposição celular, minimização das disfunções autonômicas, restauração da coordenação motora ou controle e alívio da dor neuropática (SAMADIKUCHAKSARAEI, 2007; THURET; MOON; GAGE, 2006), incluindo terapias com células tronco (MCDONALD; BECKER; HUETTNER, 2013).

### 3.3 Avaliando o Grau da Lesão Medular

A lesão medular (LM) compromete o feedback aferente sensorial e subsequente resposta eferente motora, e suas consequências dependem da localização e da gravidade da desconexão entre a medula espinhal e o cérebro (KAUSHAL *et al.*, 2017b). Como previamente esclarecido a altura da lesão está relacionada com o grau de comprometimento somatossensorial e motor do indivíduo. Um esquema simplificado que correlaciona a altura da lesão com a região corporal potencialmente afetada (potencialmente afetada pois os danos da lesão dependem também de outros fatores que serão abordados nas seções subsequentes) encontra-se na Figura 11. Nela estão termos comumente usados para o tipo de lesão.

**Figura 11** - Esquema correlacionando altura da lesão e partes do corpo potencialmente comprometidas.



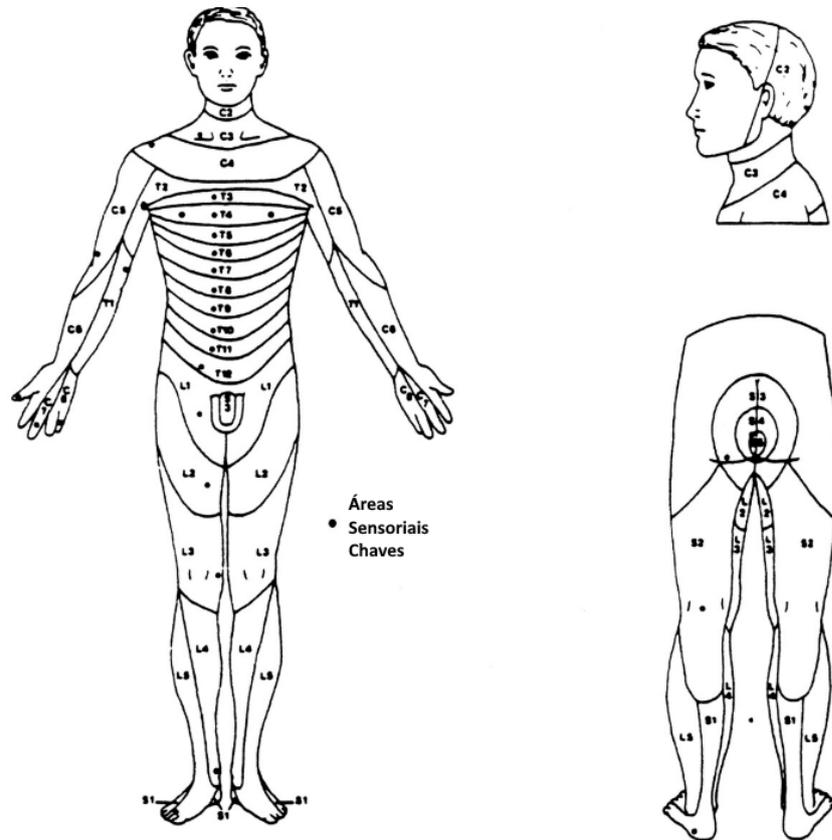
Fonte: adaptado de (NETO, 2011).

O nível de lesão pode ser determinado de duas maneiras. O primeiro método especifica o nível de dano ósseo conforme verificado por raios-x. A abordagem mais útil, no entanto, indica o nível de dano neurológico, medido por testes da capacidade de um indivíduo de

perceber picadas de agulha (CREWE; KRAUSE, 2009). O padrão internacional da Associação Americana de Lesão Espinhal (*American Spinal Injury Association – ASIA*) para a classificação neurológica de lesões da medula espinhal é o instrumento padrão para avaliar déficits neurológicos após a LM. Ele diferencia entre LM completa, em que não há função motora ou sensorial abaixo da lesão, e LM incompleta, em que a função persiste abaixo da lesão. Esta medida fornece um parâmetro útil e objetivo para ajudar a gerenciar pacientes com uma lesão medular (HAWASLI *et al.*, 2018). A avaliação neurológica é baseada na sensibilidade e na função motora, e possui uma etapa compulsória, na qual é determinado o nível da lesão neurológica, o nível motor e o sensitivo, e obtêm-se números que, em conjunto, fornecem um escore. A outra etapa é realizada de forma opcional, porém, acrescenta importantes informações na avaliação clínica dos pacientes, visto que avalia sensibilidade profunda, propriocepção e dor intensa (STAHEL; VANDERHEIDEN; FINN, 2012).

A superfície da pele foi mapeada em 28 segmentos chamados dermatômos (STAHEL; VANDERHEIDEN; FINN, 2012); cada dermatômo é conhecido por ser inervado por nervos sensoriais em um nível espinhal específico. Testar a pele, portanto, pode revelar o nível em que a medula espinhal foi danificada (CREWE; KRAUSE, 2009). Sensibilidades tátil e dolorosa são testadas através dos 28 dermatômos, atribuindo-se um valor numérico de acordo com o achado clínico: 0- ausente; 1- alterada; 2- normal, e NT- não testada, quando por algum motivo a avaliação dos dermatômos não puder ser realizada. O esfíncter anal externo também deve ser avaliado quanto à sensibilidade presente - sim ou ausente – não (STAHEL; VANDERHEIDEN; FINN, 2012). Um esquema dos dermatômos encontra-se na Figura 12.

**Figura 12 - Dermátomos do corpo humano.**



Fonte: adaptado de (CREWE; KRAUSE, 2009).

A avaliação da função motora é realizada bilateralmente, assim como a avaliação da sensibilidade, por meio da avaliação de músculos “chaves” em 10 pares de miótomos, e a força graduada de acordo com a seguinte escala: 0 - paralisia total, 1 - contração palpável ou visível, 2 - movimento ativo eliminado pela força da gravidade, 3 - movimento ativo que vence a força da gravidade, 4 - movimento ativo contra alguma resistência, 5 - normal e NT (não testada). Os músculos avaliados e os níveis neurológicos correlatos são: C5- flexores do cotovelo; C6- flexores do punho; C7- extensores do cotovelo; C8- flexores do dedo (falanges média e distal); T1- abdutores (dedo mínimo); L2- flexores do joelho; L4- dorsiflexores do tornozelo; L5- extensor longo dos dedos; S1- flexores plantares do tornozelo. O esfíncter anal externo deve ser avaliado em relação à capacidade de contração voluntária (sim ou não), auxiliando na diferenciação da lesão completa ou incompleta (STAHEL; VANDERHEIDEN; FINN, 2012).

A soma dos valores numéricos referentes à força motora, sensibilidades tátil e dolorosa dão origem aos escores, cujo valor máximo é 100 para avaliação motora e 112 para sensitiva (DVORAK *et al.*, 2015).

As lesões classificadas como **ASIA A** são completas, interrompendo as funções motora e sensorial abaixo do nível neurológico da lesão, incluindo os segmentos sacrais S4-S5. As lesões **ASIA B** são incompletas, em que a função sensorial é mantida, mas nenhuma função motora é preservada abaixo do nível neurológico da lesão. As classificações **ASIA C** e **D** referem-se também a lesões incompletas, sendo que na classificação **ASIA C** há função motora preservada abaixo do nível da lesão com a maior parte dos músculos-chave abaixo do nível neurológico apresentando um determinado grau de força muscular. A classificação **ASIA D** é semelhante à **ASIA C**, porém o grau de força muscular apresentado é superior (NEVES *et al.*, 1999). A classificação **ASIA E** corresponde a um estado neurológico normal, funções motora e sensorial intactas (STAHEL; VANDERHEIDEN; FINN, 2012). A revisão de 2019 do padrão internacional ASIA para a classificação neurológica de lesões da medula espinhal, encontra-se no Apêndice A e um resumo da classificação pode ser visto na Figura 13.

**Figura 13** - Resumo da escala de deficiência ASIA.

Escala de Deficiência da ASIA	
<b>A : Lesão completa</b>	Não existe função motora ou sensorial nos segmentos sacrais S4-S5.
<b>B: Lesão incompleta</b>	Preservação da sensibilidade e perda da força motora abaixo do nível neurológico, estendendo-se até os segmentos sacrais S4-S5.
<b>C: Lesão incompleta</b>	Função motora é preservada abaixo do nível neurológico, e a maioria dos músculos-chaves abaixo do nível neurológico possui grau menor ou igual a 3.
<b>D: Lesão incompleta</b>	Função motora é preservada abaixo do nível neurológico e a maioria dos músculos-chaves abaixo do nível neurológico possui grau maior ou igual a 3.
<b>E: Normal</b>	Sensibilidade e força motora normal.

Fonte: (SOUZA *et al.*, 2013)

### 3.4 Cuidados Médicos Agudos e de Reabilitação

Os procedimentos de emergência executados no local de uma lesão melhoraram ao longo dos anos, com estabilização cuidadosa do pescoço e da coluna no local do ferimento, a

disponibilidade de transporte de emergência e uma tendência crescente de utilizar hospitais especializados em trauma em vez de pequenas instalações locais para casos agudos atendimento neurocirúrgico (CREWE; KRAUSE, 2009). Independente da etiologia do trauma na lesão, o princípio geral é a descompressão cirúrgica precoce, e o prognóstico é melhor quanto à mesma é realizada o mais rapidamente possível, na fase aguda da lesão (FEHLINGS *et al.*, 2012; JUG *et al.*, 2015).

Técnicas cirúrgicas utilizadas na descompressão são dependentes do nível de lesão ou compressão da coluna vertebral, da gravidade e da perícia cirúrgica disponível. (OJO *et al.*, 2018). O objetivo do cirurgião é minimizar a compressão o mais agilmente possível e estabilizar a coluna a fim de proteger a medula. Evidências sugerem que o desfecho da lesão medular é melhor quando sua descompressão é realizada dentro de 48 horas (FEHLINGS *et al.*, 2012).

Junto com a LM, uma pessoa pode ter uma série de outras complicações, incluindo fraturas, lesões internas e lesões cerebrais, que requerem tratamento. Quando a necessidade de serviços médicos agudos passa, o indivíduo, idealmente será transferido para uma unidade de reabilitação com serviços multidisciplinares para ajudar a fortalecer, desenvolver habilidades nas atividades da vida diária, identificar e obter equipamentos adaptativos e prepará-lo para o retorno à comunidade. Uma boa equipe de reabilitação para um lesionado medular inclui um ou mais médicos, enfermeiras, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais (CREWE; KRAUSE, 2009).

Em face das dificuldades encontradas devido à fisiopatologia da lesão, suas consequências médicas, individuais e sociais, somadas aos números de incidência e prevalência encontrados no Brasil, que o colocam entre as maiores taxas do mundo, torna-se imprescindível estudos que explorem a lesão e suas consequências neurológicas que auxiliem em uma reinserção do indivíduo na comunidade mais eficiente e eficaz. Os avanços da neuroimagem têm auxiliado estudos a entender melhor as alterações neurológicas que ocorrem após a lesão, sendo a ressonância magnética uma ferramenta amplamente utilizada pela comunidade acadêmica (ATHANASIOU *et al.*, 2017; JIANG *et al.*, 2004; KÄLL *et al.*, 2018; ZIEGLER *et al.*, 2018).

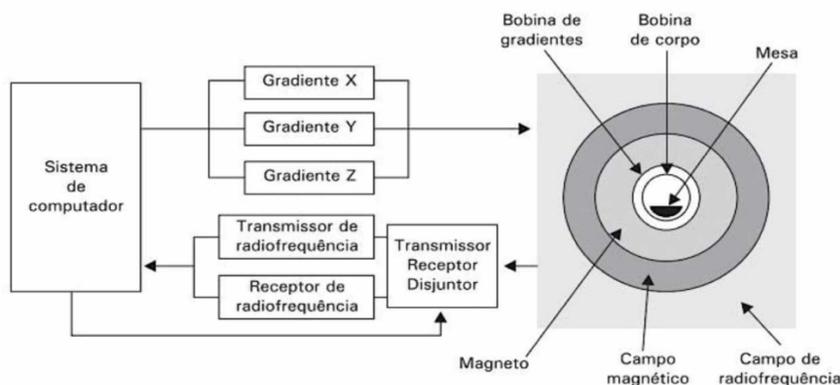
## 4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E FUNCIONAL

A ressonância magnética funcional (RMf) é baseada na ressonância nuclear magnética (RNM) (GLOVER, 2011) e se destaca ao permitir explorar funções cerebrais como a memória, linguagem e controle da motricidade (MAZZOLA, 2009). Inicialmente, portanto, deve-se compreender o funcionamento da RNM, método não invasivo para visualização das estruturas cerebrais e apresentam alta resolução anatômica (ALEGRO; JUNIOR; LOPES, 2012).

### 4.1 Ressonância Nuclear Magnética

A RMN é resultado da interação do forte campo magnético produzido pela máquina com os prótons de hidrogênio do tecido humano, criando uma condição para que se possa enviar um pulso de radiofrequência modificada, através de uma bobina ou antena receptora. Este sinal coletado é processado e convertido numa imagem ou informação (MAZZOLA, 2009). A Figura 14 mostra um esquema de arquitetura com os componentes básicos presentes durante a coleta de imagens em RNM.

**Figura 14** - Componentes básicos presentes em uma RMN.



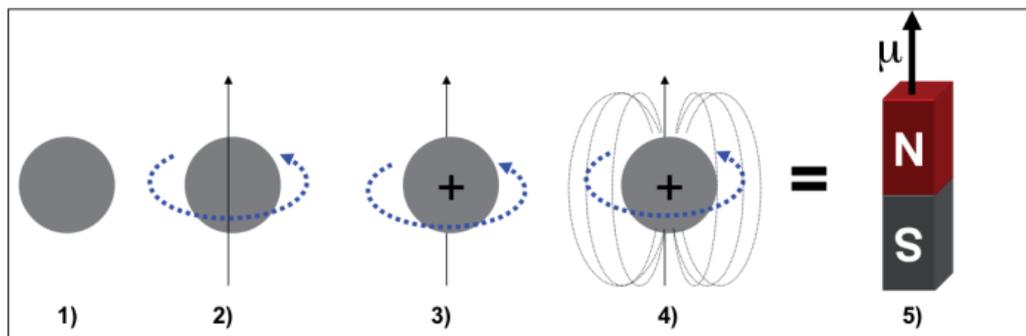
Fonte: (FERREIRA; NACIF, 2011).

As propriedades de ressonância magnética têm origem na interação entre um átomo em um campo magnético externo; de forma mais precisa, é um fenômeno em que partículas contendo momento angular e momento magnético exibem um movimento de precessão quando estão sob ação de um campo magnético, sendo o átomo de hidrogênio o escolhido devido a, basicamente, três características (MAZZOLA, 2009):

- É o mais abundante no corpo humano: cerca de 10% do peso corporal se deve ao átomo de hidrogênio.
- As características de ressonância magnética se diferem bastante entre o hidrogênio presente no tecido normal e no tecido patológico, aumentando o contraste entre eles.
- O próton do hidrogênio possui a maior sensibilidade para a ressonância magnética devido ao seu maior momento magnético.

O próton de hidrogênio pode ser visto como uma pequena esfera, que possui um movimento de giro, ou *spin*, em torno do seu próprio eixo  $e$ ; por ser uma partícula carregada positivamente, irá gerar um campo magnético próprio ao seu redor, comportando-se como um pequeno dipolo magnético ou como um ímã, com um momento magnético ( $\mu$ ) associado. Portanto, o hidrogênio não somente produz campo magnético, como responde a presença do mesmo (SMITH; RANALLO, 1989). A sequência descrita pode ser observada na Figura 15.

**Figura 15** - características magnéticas do próton de hidrogênio.



Fonte: (MAZZOLA, 2009).

Tomando-se o próton como uma pequena esfera carregada e girando em torno de seu próprio eixo (*spin*) e, sabendo-se que para toda partícula carregada em movimento acelerado surge um campo magnético associado, o próton de hidrogênio se comporta como um pequeno magneto, ou um dipolo magnético (MAZZOLA, 2009). Portanto, quando o indivíduo é posicionado no interior do magneto e fica sob ação do campo magnético do equipamento, os prótons de hidrogênio irão se orientar de acordo com a direção do campo aplicado, como se fossem pequenas bússolas; porém apontando tanto paralelamente quanto antiparalelamente ao campo aplicado. As duas orientações representam dois níveis de energia que o próton pode ocupar: o nível de baixa energia (alinhamento paralelo) e o nível de maior energia (alinhamento

antiparalelo) (MAZZOLA, 2009). Como o momento magnético de um único próton é muito pequeno para induzir uma corrente elétrica detectável, o alinhamento de diversos prótons é necessário para produzir um momento magnético identificável (SLICHTER, 1990; SMITH; RANALLO, 1989).

No esforço de alinhamento do hidrogênio com o campo, e por possuir o *spin*, surge um segundo movimento chamado de **precessão**, que é similar com um pião sob a ação do campo gravitacional e cuja frequência  $\omega$  é determinada pela equação de Larmor, exemplificada pela Equação 1:

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1)$$

em que  $\gamma$  é a razão giromagnética e  $B_0$  é o valor do campo magnético externo aplicado.

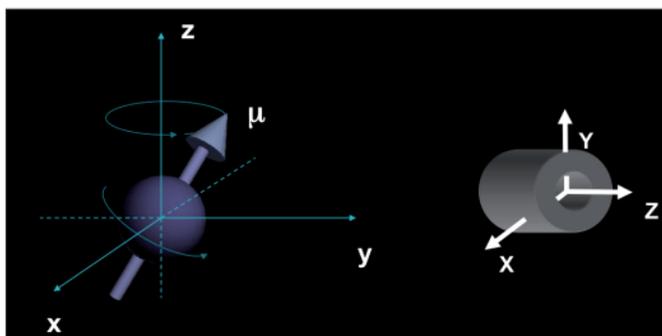
Para o hidrogênio, a razão giromagnética é de 42,58 MHz/T e, considerando-se um campo de 1,5 T, a frequência de precessão será de 63,87 MHz. Porém, qualquer alteração no valor do campo magnético irá alterar essa frequência de precessão (MAZZOLA, 2009).

## 4.2 Magnetização do Tecido e Retorno ao Estado Inicial

Nas imagens a menor unidade será o **voxel** (considerando-se o espaço tridimensional) – sendo este da ordem de  $1,0 \text{ mm}^3$  ou mais –, é interessante contemplar o efeito combinado dos prótons de hidrogênio. A magnetização resultante em cada voxel é o resultado da soma vetorial de todos os *spins* que resultaram do cancelamento mútuo e, no equilíbrio, a magnetização resultante possui somente a componente horizontal, ao longo do campo magnético externo aplicado.

A Figura 16 apresenta o vetor momento magnético de um próton de hidrogênio ao realizar o movimento de precessão em torno do eixo z, ou longitudinal, que representa a direção de aplicação do campo magnético principal ( $B_0$ ). O plano xy é o plano transversal.

**Figura 16** - Eixos de coordenadas usados em RNM e o vetor momento magnético ( $\mu$ ) associado ao próton de hidrogênio.



Fonte: (MAZZOLA, 2009).

Apesar de todos os momentos magnéticos individuais precisarem em torno campo magnético principal ( $B_0$ ) a uma frequência angular igual a  $\omega$ , não existe coerência de fase entre eles e, portanto, não existirá componente de magnetização no plano transversal e, conseqüentemente, uma bobina posicionada de forma perpendicular ao plano transversal não detectará nenhum sinal, pois não ocorrerá alteração no fluxo magnético (MAZZOLA, 2009).

A fim de reorientar o vetor magnetização, um segundo campo magnético de curta duração (pulso), que deve estar em fase com a frequência de precessão e ser perpendicular a  $B_0$  necessita ser aplicado. Esse sinal chama-se pulso de Radiofrequência (RF) (FERREIRA; NACIF, 2011; MAZZOLA, 2009).

Cessando a aplicação do sinal RF, é possível medir o processo de relaxação dos spins de volta ao seu estado inicial. O núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente. Essas interações são chamadas de relaxação spin-spin e spin-rede (MAZZOLA, 2009; PYKETT, 1982; THOMSON *et al.*, 1993). A constante T1 relaciona-se ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal e é influenciada pela interação dos spins com a rede. Já a constante T2 faz referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo) (MAZZOLA, 2009; THOMSON *et al.*, 1993).

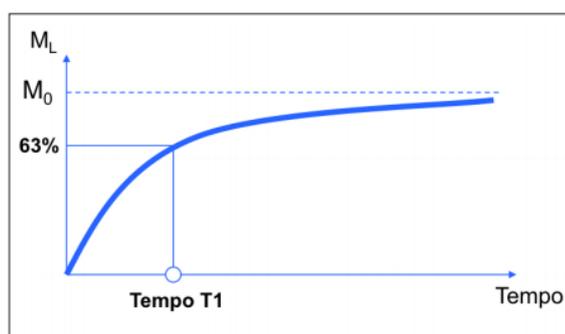
#### 4.2.1 Retorno da Magnetização Longitudinal – T1

O processo de retorno da magnetização longitudinal (T1) é descrito pela Equação 2:

$$M_z = M_L = M_0 \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2)$$

em que  $M_z$  corresponde à magnetização no eixo z;  $M_L$  é a magnetização longitudinal;  $M_0$  é a magnetização inicial;  $t$  é o tempo e  $T1$  é a constante de relaxação longitudinal.  $T1$  corresponde ao tempo necessário para a magnetização longitudinal recuperar 63% (sessenta e três por cento) do seu valor inicial (MAZZOLA, 2009), ilustrado na Figura 17. Quanto menor é o valor de  $T1$ , mais rapidamente é alcançado o estado de equilíbrio, ou seja, a relaxação acontece de forma mais rápida.  $T1$  curto corresponde então, a uma liberação de energia mais rápida.

**Figura 17** - Retorno da magnetização em  $T1$ .

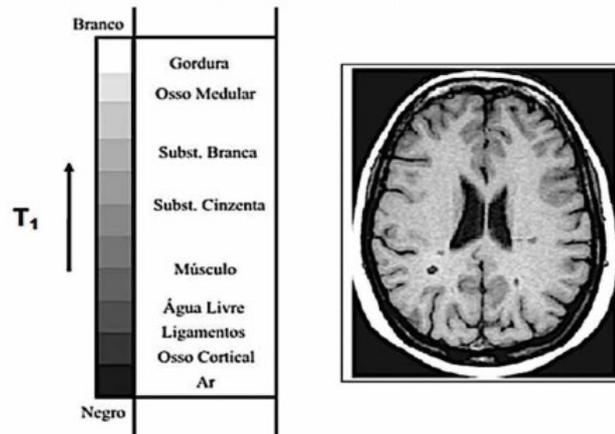


Fonte: (MAZZOLA, 2009).

De uma forma geral, moléculas menores, incluindo a água, relaxam mais lentamente que moléculas de tamanho médio como os lipídeos. A intensidade do sinal aumenta à medida que o tempo de relaxação do tecido diminui (THOMSON *et al.*, 1993), portanto  $T1$  é utilizada para obter contraste entre tecidos, uma vez que a maior ou menor facilidade com que os *spins* liberam energia para o meio e, conseqüente, a duração desse processo está relacionada com a estrutura do meio onde se encontram (MAZZOLA, 2009).

Devido ao tamanho de suas moléculas, a gordura apresenta maior facilidade de relaxação ( $T1$  curto) aparece hipertensa (imagem branca) enquanto a água livre, com maior dificuldade de relaxação ( $T1$  longo) aparece hipotensa (imagem escura). A substância branca tem maior facilidade de relaxação que a substância cinzenta, portanto, aparece mais clara (LUFKIN, 1999), como pode ser observado na Figura 18.

**Figura 18** - Escala de cinza numa ressonância magnética com imagem ponderada em T1.



Fonte: (FERREIRA; NACIF, 2011).

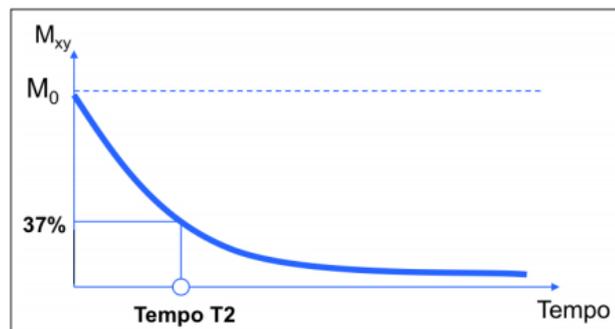
#### 4.2.2 Retorno da Magnetização Transversal T2

O processo de retorno da magnetização no plano transversal (T2) é descrito pela Equação 3:

$$M_{xy} = M_t = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (3)$$

em que  $M_{xy}$  corresponde à magnetização no plano xy;  $M_t$  é a magnetização transversal;  $M_0$  é a magnetização inicial,  $t$  é o tempo e  $T_2$  é o tempo de relaxação transversal.  $T_2$  corresponde ao tempo necessário para a magnetização no plano transversal recuperar 37% (trinta e sete por cento) do seu valor inicial (MAZZOLA, 2009) e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo) (THOMSON *et al.*, 1993). O tempo de decaimento está ilustrado na Figura 19.

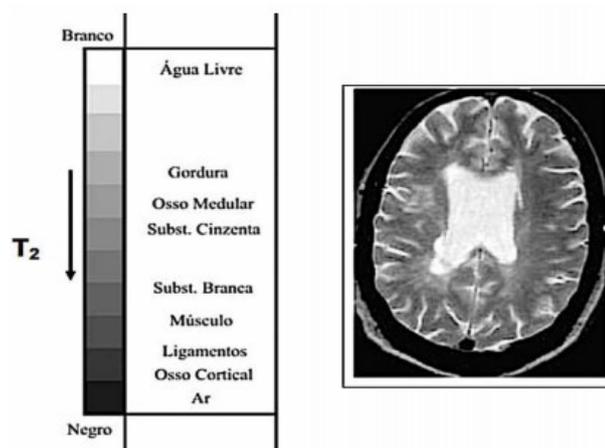
**Figura 19** - Retorno da magnetização em T2.



Fonte: (MAZZOLA, 2009).

Considerando-se a imagem gerada pela ponderação em T2, os tons de cinza dos voxels são obtidos de acordo com a estrutura molecular da região. Em uma imagem padrão aparece em negro o ar, branco são a água e o Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (LUFKIN, 1999), como pode ser observado através da Figura 20.

**Figura 20** - Escala de cinza numa ressonância magnética com imagem ponderada em T2.



Fonte: (FERREIRA; NACIF, 2011).

Inomogeneidades no campo magnético principal ( $B_0$ ) causam defasagem dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando o decaimento do sinal de indução livre. Essas variações podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, como também em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto. É definida uma outra constante de tempo nesses casos, chamada  $T_2^*$ , que será explorada pela ressonância magnética funcional (MAZZOLA, 2009).

### 4.3 Formação da Imagem

Considerando-se que o campo magnético produzido pelo magneto possui um valor único e uniforme, quando todo um volume de tecido, como o cérebro, é posicionado neste campo, e se um pulso de RF for enviado com valor de frequência exatamente igual à frequência de precessão dos prótons de hidrogênio, todo volume será excitado. Os prótons de hidrogênio do volume receberão o pulso de RF e retornarão sinal para a bobina. Este sinal contém informação de todo tecido cerebral, mas não possibilita identificar de que parte do cérebro ele provém (MAZZOLA, 2009).

A detecção do sinal é feita por uma bobina receptora (geralmente, a mesma que emitiu o pulso de RF) disposta de maneira a ser sensível apenas à componente de magnetização segundo um dos eixos. A criação dos campos implica o aparecimento de correntes elétricas detectadas através dessa bobina. O sinal medido depende dos tecidos da região de interesse, e a sobreposição de sinais individuais, regidos por constantes de tempo T1 e T2 específicas de cada tipo de tecido (MAZZOLA, 2009).

Os gradientes de campo são a chave no que se refere à formação da imagem, permitindo localizar o sinal no espaço de maneira que se consiga distinguir os diversos pontos de um tecido. É uma variação provocada linearmente, em função da distância no campo magnético estático e que também altera a fase dos spins, que é proporcional ao tempo que o gradiente fica ligado e amplitude do gradiente (MAZZOLA, 2009). Esses gradientes são aplicados para a localização espacial dos sinais a serem adquiridos (MAGALHÃES, 1999). Juntas, fase e frequência poderão fornecer informações espaciais do sinal (MAZZOLA, 2009).

De uma maneira simplificada, as etapas de aquisição das imagens geradas por RNM são as seguintes: o indivíduo é posicionado no interior do aparelho - magneto do equipamento; seus núcleos atômicos se alinham ao longo do campo magnético aplicado, gerando o vetor de magnetização. Gradientes sequenciais de magnetização são aplicados para localização espacial dos sinais a serem adquiridos; com a aplicação dos pulsos de excitação, os núcleos absorvem energia e passam a ocorrer os fenômenos de relaxação. Os núcleos induzem o sinal de ressonância magnética nas bobinas receptoras, que é adquirido e processado por meio da transformada de Fourier, e a imagem é formada ponto a ponto numa matriz (MAGALHÃES, 1999).

#### **4.4 Sequências de Pulso**

As sequências de aquisição em RNM, são conjuntos de gradientes e pulsos de radiofrequência de valores concretos, aplicados segundo uma temporização bem definida que permite ter a ponderação pretendida da imagem. A sequência é repetida inúmeras vezes com um tempo de repetição, durante a aquisição da imagem. Duas grandes famílias de sequências de pulso são usadas para formar imagens de ressonância magnética: spin eco (SE) e gradiente eco (GRE) (MAZZOLA, 2009).

##### *4.4.1 Spin Eco*

A sequência de pulso spin eco (SE) se caracteriza pelo envio de um pulso inicial de RF de  $90^\circ$ , seguido de um pulso de RF de  $180^\circ$  e a coleta de um eco. O envio do primeiro pulso origina uma magnetização transversal possível de ser detectada, depois os spins relaxam durante um tempo  $TE/2$  (**TE**: tempo de eco), neste instante é enviado o pulso de  $180^\circ$ , invertendo a orientação dos spins. Decorrido um novo intervalo de tempo  $TE/2$ , é adquirido o sinal. Esse procedimento é repetido tantas vezes quantos os ecos que se pretendam e só depois ocorre outra sequência, cujo início é determinado por um pulso de  $90^\circ$ . Esse é o Tempo e Repetição, ou **TR** (MAZZOLA, 2009).

#### 4.4.2 *Gradiente Eco*

As sequências de pulso gradiente eco (GRE) são similares à SE, porém, ao invés de se usar um pulso de RF de  $180^\circ$  para refasar os *spins*, utiliza-se um gradiente de campo magnético. O principal objetivo dessa sequência é reduzir o tempo de aquisição da imagem, para que esse seja atingido, ao invés do pulso de RF de  $90^\circ$ , é usado um *flip angle* ( $\alpha < 90^\circ$ ), possibilitando que a magnetização longitudinal recupere mais rapidamente e permitindo a utilização de TR's mais curtos. O pulso de  $180^\circ$  (SE) é trocado pelos gradientes de campo, que inicialmente leva os núcleos ao defasamento, num tempo  $t$ , e um segundo gradiente invertido que os leva à refocagem num tempo  $2t$ . Essas sequências são muito utilizadas não só pela rapidez, mas também, por serem sensíveis às variações de susceptibilidade magnética. Entretanto, essa susceptibilidade a inomogeneidades de campo faz com que a GRE apresente mais artefatos na imagem (MAZZOLA, 2009).

### 4.5 **Imagem Ecoplanar (EPI)**

Considerada forma teórica de aquisição extremamente rápida, atualmente, a aquisição de EPI é capaz de adquirir uma imagem 2D em tempos de até 20 (vinte) milissegundos. Desta forma, desempenhou e continua a desempenhar papel fundamental para o desenvolvimento de aplicações como difusão, perfusão e RMf. A sequência de pulso EPI se difere das sequências SE e GRE principalmente na forma como os gradientes de codificação de fase e frequência são aplicados. Um esquema inicial de aplicação de pulsos e acionamento de gradientes pode estar baseado em SE ou em GRE (MAZZOLA, 2009).

Um pulso de  $90^\circ$  é enviado, seguido de um pulso de refocalização de  $180^\circ$  e, a partir deste, uma série de gradientes bipolares de leitura são empregados para gerar um trem de ecos.

Com a aplicação de gradientes codificadores de fase, cada eco é coletado e armazenado em uma linha da matriz. A forma de preenchimento da matriz é bastante particular para a sequência EPI, pois os ecos são armazenados linha a linha em zigue-zague (MAZZOLA, 2009).

A ponderação das imagens EPI é baseada em  $T2^*$ , uma vez que a aquisição de todos os ecos produzidos ocorre dentro do tempo de decaimento induzido livre. EPI é bastante susceptível a inhomogeneidades de campo (MAZZOLA, 2009).

A sequência de pulso 2D EPI-GRE tem início com o envio de um pulso de excitação para a produção do sinal de indução livre (SIL - gerado pelo retorno da magnetização para o alinhamento após a aplicação de um pulso de RF de  $90^\circ$ ). Enquanto o SIL ocorre, uma série de ecos de gradiente é produzida usando os gradientes de codificação EPI de leitura e fase. O pulso de excitação usado é de  $90^\circ$ , pois o TR é suficientemente longo. As imagens serão ponderadas em  $T2^*$ , aumentando o aparecimento de artefatos de susceptibilidade entre tecidos como osso e ar, mas também auxiliando no contraste das imagens de ressonância magnética funcional (MAZZOLA, 2009).

## 4.6 Ressonância Magnética Funcional

A ressonância magnética funcional é hoje uma técnica estabelecida e amplamente utilizada para o mapeamento da função cerebral (MAZZOLA, 2009). Para compreendermos o mecanismo de contraste particular predominantemente usado em RMf, é necessário primeiro discutirmos o metabolismo cerebral (GLOVER, 2011).

### 4.6.1 *Origem do sinal – A Resposta Hemodinâmica*

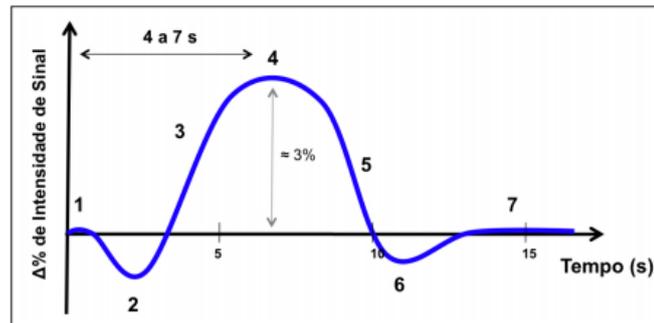
Todos os processos de neurais no cérebro, incluindo formação e propagação de potenciais de ação, ligação de vesículas à junção pré-sináptica, liberação de neurotransmissores através da lacuna sináptica, recepção e regeneração de potenciais de ação nas estruturas pós-sinápticas, eliminação de excesso de neurotransmissores etc., requerem energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Este nucleotídeo é produzido principalmente pela mitocôndria a partir da glicólise, e sua produção tem como subproduto o dióxido de carbono. Quando uma região do cérebro é ativada por uma tarefa cognitiva, como bater com o dedo, o disparo neural adicional e outros processos de sinalização aumentados resultam em uma maior necessidade de energia no local, por sua vez resultando em uma aumentada taxa metabólica cerebral de

oxigênio na região cerebral. Como os estoques locais de oxigênio nos tecidos adjacentes aos capilares são consumidos transitoriamente pela glicólise e produtos residuais aumentam, vários sinais químicos ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{H}^+$ ) causam uma reação vasomotora nos esfíncteres arteriais a montante do leito capilar, causando a dilatação destes vasos. O aumento do fluxo sanguíneo atua para restaurar o nível local de  $[\text{O}_2]$  necessário para superar o déficit transitório; no entanto, por razões que ainda não são totalmente compreendidas, mais oxigênio é fornecido do que o necessário para compensar o aumento da necessidade metabólica cerebral de oxigênio. Como resultado, esse aumento na atividade neural resulta inicialmente em um acúmulo de deoxi-hemoglobina  $[\text{Hb}]$  e uma diminuição na oxi-hemoglobina  $[\text{HbO}_2]$  nos espaços intra e extravasculares, seguido dentro de um ou dois segundos por uma resposta vasodilatadora que reverte a situação resultando em um aumento na  $[\text{HbO}_2]$  e diminuição na  $[\text{Hb}]$  em relação à condição de repouso. Essa sequência de processos é descrita como a resposta hemodinâmica ao evento neural (GLOVER, 2011). À dependência desse sinal do nível de oxigenação no sangue deu nome ao efeito BOLD (do inglês *blood oxygenation level dependent*) (MAZZOLA, 2009).

A Figura 21 apresenta a função da resposta hemodinâmica (FRH) com divisão em sete fases (MAZZOLA, 2009):

1. Linha de Base – repouso.
2. Queda inicial – durante a ativação neuronal, pode ocorrer um aumento na concentração de deoxi-hemoglobina, causando a queda inicial na FRH.
3. Aumento do sinal BOLD – aumento na relação oxi/deoxi-hemoglobina.
4. Pico do sinal BOLD – o aumento na relação oxi/deoxi-hemoglobina leva até o pico do sinal BOLD e pode se manter num platô se o estímulo for mantido por tempo suficiente.
5. Redução do sinal BOLD – redução na relação oxi/deoxi-hemoglobina.
6. Queda posterior - acredita-se que esta queda deriva de uma demora na normalização do volume sanguíneo regional em relação ao fluxo sanguíneo.
7. Retorno à linha de base – após cessar o estímulo, o sinal retorna à linha de base.

**Figura 21-** Função de resposta hemodinâmica (FRH) com divisão em sete fases.



Fonte: (MAZZOLA, 2009).

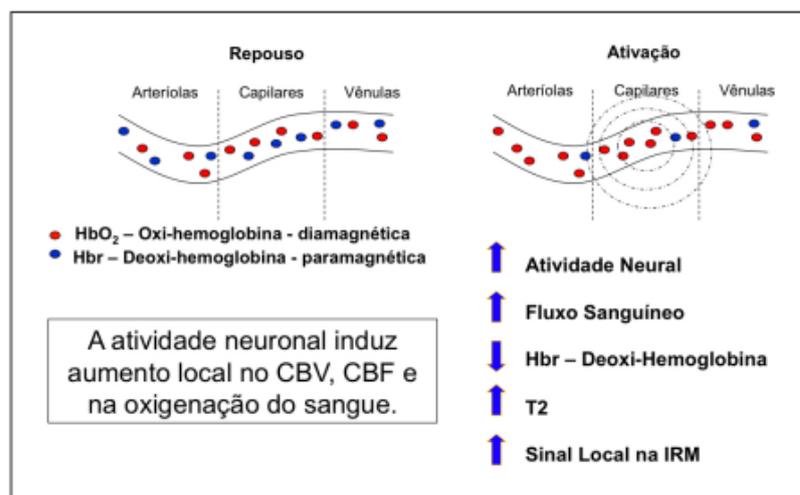
#### 4.6.2 Efeito BOLD e o sinal de RMf

O contraste dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD) foi demonstrado pela primeira vez em ratos e, posteriormente, em humanos, e é usado em praticamente todos os experimentos convencionais de RMf. O contraste BOLD resulta da mudança no campo magnético ao redor das células vermelhas do sangue, dependendo do estado de oxigênio da hemoglobina (GLOVER, 2011).

Uma região do córtex cerebral responsável pela função motora dos dedos da mão pode ser considerada em repouso quando o indivíduo não está realizando sua movimentação. Neste momento, as concentrações de oxi-hemoglobina e deoxi-hemoglobina estão distribuídas de tal forma que o comportamento magnético da região é igual a todo tecido vizinho. A partir do momento em que os neurônios desta área forem ativados para que o indivíduo inicie a movimentação dos dedos da mão, haverá um aumento no consumo de oxigênio local e um aumento no fluxo sanguíneo para suprir a região com oxi-hemoglobina. Como a quantidade suprida de oxi-hemoglobina é muito maior que o consumo para realizar a tarefa, a relação oxi/deoxi-hemoglobina aumenta na região (MAZZOLA, 2009). Quando totalmente oxigenada, a HbO<sub>2</sub> é diamagnética e magneticamente indistinguível do tecido cerebral. No entanto, a Hb totalmente desoxigenada tem 4 elétrons desemparelhados e é altamente paramagnética. Este paramagnetismo resulta em gradientes locais no campo magnético, cuja intensidade depende da concentração de [Hb]. Esses gradientes endógenos, por sua vez, modulam os tempos de relaxamento T<sub>2</sub> e T<sub>2</sub>\* do sangue intra e extravascular por meio da difusão e da defasagem intravoxel, respectivamente. Usando uma sequência de pulso de ressonância magnética de gradiente eco (GRE), a aquisição torna-se sensível a T<sub>2</sub>\* e T<sub>2</sub> (GLOVER, 2011).

Como resultado o efeito BOLD pode ser usado para detectar indiretamente o aumento na atividade neuronal quando um indivíduo realiza uma tarefa em particular, comparativamente a outro momento em que a tarefa não é executada (MAZZOLA, 2009). A Figura 22 mostra os eventos que criam o aumento local de sinal nas imagens ponderadas em T2\* da sequência de pulso EPI-GRE, em que CBV corresponde ao volume de sangue cerebral e CBF é o fluxo de sangue cerebral.

**Figura 22** - Cadeia de eventos que gera a alteração local de sinal nas imagens de ressonância magnética.



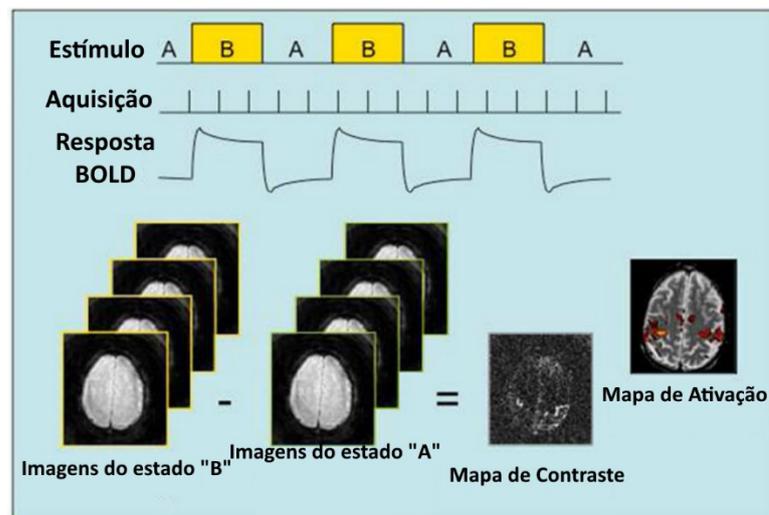
Fonte: (MAZZOLA, 2009).

#### 4.6.3 O Experimento de RMf

Experimentos típicos baseados em RMf utilizam estímulos visuais, auditivos ou outros para induzir alternadamente dois ou mais estados cognitivos diferentes no sujeito, enquanto se realiza a coleta de volumes de ressonância magnética continuamente. Com um paradigma de duas condições, um estado é chamado de condição experimental, enquanto o outro é denominado a condição de controle, e o objetivo é testar a hipótese de que os sinais diferem entre os dois estados. Usando um projeto de bloco, os ensaios são organizados para alternar entre as condições experimentais e de controle, com cada bloco tipicamente tendo algumas dezenas de segundos de duração (GLOVER, 2011). A Figura 23 mostra o experimento em blocos para a RMf. Uma resposta neural à mudança de estado de A para B no estímulo é acompanhada por uma resposta hemodinâmica que é detectada pela aquisição rápida e contínua de imagens de RM sensibilizadas para mudanças de sinal BOLD. Usando métodos de análise

de série temporal de uma ou várias variáveis, a diferença média do sinal entre os dois estados é calculada para a varredura e um mapa de contraste gerado. Um mapa de ativação estatística é finalmente obtido usando um limite adequado para a diferença; o mapa mostra a probabilidade de que um voxel seja ativado devido à incerteza devido ao ruído e às pequenas diferenças de sinal BOLD (GLOVER, 2011).

**Figura 23** - Paradigma de blocos para a RMf.



Fonte: (GLOVER, 2011).

#### 4.6.4 Métodos de Análise

Uma vez que as imagens tenham sido adquiridas, os dados da série temporal devem ser processados para obter mapas de ativação cerebral. Como o contraste BOLD é pequeno, simplesmente calcular a média das imagens sobre as condições experimentais e de controle e, em seguida, subtrair (como sugerido pela Figura 23), é inadequado para determinar com segurança as diferenças, devido à grande presença de ruídos. Tais perturbações tem origens diversas, como fontes térmicas no indivíduo e nos eletrônicos, movimento de cabeça, ruído cardíacos e respiratórios e variações no metabolismo neural basal. Como o ruído às vezes pode ser maior do que o sinal de interesse, as análises de RMf comparam a diferença de sinal entre os estados usando um teste estatístico. Esses testes resultam em um mapa de ativação que é uma função da probabilidade de que os estados cerebrais sejam diferentes. O teste estatístico para ativação pode utilizar um modelo linear geral (GLM – do inglês *general linear model*), correlação cruzada com algum regressor, ou uma das várias abordagens baseadas em dados, como análise de componentes independentes (ICA – do inglês *independent component*

*analysis*). Em todos os casos, o teste de ativação é precedido por uma série de etapas de pré-processamento (GLOVER, 2011).

As etapas comumente utilizadas para o pré-processamento dos dados de uma aquisição de RMf, podem ser resumidas nos seguintes passos (MAZZOLA, 2009):

1. Correção de movimento: busca realinhar os volumes adquiridos de forma que pequenos movimentos não atrapalhem a análise posterior.
2. Aplicação de filtro de suavização: serve para reduzir o ruído das imagens, aumentando a razão sinal-ruído, porém reduzindo a resolução espacial das imagens.
3. Modelo com o paradigma e com a função da resposta hemodinâmica: esta etapa cria a função do sinal no tempo esperada para área ativada e modelada com a FRH.
4. Geração do mapa estatístico e estabelecimento do limiar de visualização: o modelo criado é comparado com o sinal medido pixel-a-pixel e um mapa estatístico é criado para cada corte, onde cada pixel neste mapa possuirá um tom de cinza ou de cor que expressa o grau de correlação entre o modelo e o sinal medido. A este mapa podemos atribuir um limiar estatístico, de forma que só sobrevivam os pixels acima de um determinado valor, aumentando a confiança de que aquele ponto é realmente uma ativação.
5. Sobreposição em imagens anatômicas: como a resolução espacial da sequência de pulso EPI-GRE é baixa, o mapa contendo as ativações pode ser sobreposto numa imagem anatômica ponderada em T1 de alta resolução.

Como visto, a RMf permite detectar e delinear regiões cerebrais que mudam seu nível de ativação em resposta a condições experimentais, e uma abordagem para a compreensão das mudanças relacionadas à reorganização do cérebro após a lesão medular pode ser através da análise da conectividade funcional (CF) (CASTELLANOS *et al.*, 2011) nessas imagens.

## 5 CONECTIVIDADE FUNCIONAL

Ao longo das últimas décadas a popularidade da ressonância magnética funcional (RMf) como uma ferramenta para mapear as funções do cérebro humano aumentou. Ao medir as alterações únicas dependentes do nível de oxigênio no sangue (BOLD), a RMf permite observar áreas com distintas atividades cerebrais. Recentemente, em vez de identificar as regiões isoladas do cérebro ativadas sob certas condições, cada vez mais atenção tem sido dada a como diferentes partes do cérebro se conectam, interagem e coordenam-se entre si para desempenhar certo tipo de função cognitiva (LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, 2009). A conectividade funcional (CF) é uma das ferramentas de análise de imagens de RMf consolidada e tem sido utilizada por diversos pesquisadores (HOU, J. *et al.*, 2016; HOU, J. M. *et al.*, 2014; KAUSHAL *et al.*, 2017a, 2017b; MIN, Y.-S. *et al.*, 2015; ONI-ORISAN *et al.*, 2016; PAN *et al.*, 2017) a fim de investigar mudanças nessas interações em nível da rede cerebral após lesão da medula espinhal.

Neste capítulo, primeiramente, serão apresentados os fundamentos da técnica de conectividade para que se possa entender suas bases fisiológicas e matemáticas e, posteriormente, como essa ferramenta vem sendo usada em conjunto com a ressonância magnética funcional.

### 5.1 Segregação e Integração

A distinção entre segregação funcional e integração funcional relaciona-se à dialética entre localizacionismo e connexionismo que dominou as ideias sobre a função cerebral no século XIX (FRISTON, 2011).

As descobertas iniciais apoiaram a ideia de que havia uma relação entre regiões distintas do cérebro e funções específicas. Além disso, médicos como Broca e Wernicke mostraram que os pacientes com lesões cerebrais focais apresentavam deficiências específicas. No entanto, percebeu-se desde o início que era difícil atribuir uma função específica a uma área cortical, dada a dependência da atividade cerebral das conexões anatômicas entre regiões cerebrais distantes (FRISTON, 2011).

Observações em pacientes com lesões cerebrais levaram ao conceito de síndromes de desconexão e à refutação do localizacionismo como um relato completo ou suficiente da organização cortical. A localização funcional implica que uma função pode ser localizada em

uma área cortical, enquanto a segregação sugere que uma área cortical é especializada para alguns aspectos do processamento perceptivo ou motor, e que essa especialização é anatomicamente segregada dentro do córtex. A infraestrutura cortical que suporta uma única função pode então envolver muitas áreas especializadas, cuja união é mediada pela integração funcional entre elas. Nesta visão, a segregação funcional só é significativa no contexto da integração funcional e vice-versa (FRISTON, 2011).

## 5.2 Definições

A disponibilidade de imagens como de RMf estabeleceu a segregação funcional como um princípio de organização do cérebro humano. Porém a integração dessas áreas segregadas tem se mostrado difícil de avaliar. Uma abordagem para caracterizar a integração é em termos de conectividade funcional, que geralmente é inferida com base nas correlações entre as medições da atividade neuronal. A conectividade funcional é definida como dependências estatísticas entre eventos neurofisiológicos remotos. De uma maneira abrangente, a conectividade funcional é um fenômeno observável que pode ser quantificado com medidas de dependências estatísticas, como correlações ou coerência, por exemplo (FRISTON, 2011).

Ao contrário da conectividade anatômica que descreve as conexões físicas entre dois locais do cérebro e a conectividade efetiva que caracteriza a influência que um sistema neural pode exercer sobre outro, a conectividade funcional examina as interações regionais no cérebro em um nível macro, usando conjuntos de dados (LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, 2009). Nas análises de conectividade funcional não há inferência sobre o acoplamento entre duas regiões cerebrais, como elas se influenciam ou em qual direção. O modelo de comparação para a CF é entre a dependência estatística e a hipótese nula de não dependência. Como dito anteriormente essa avaliação é geralmente feita com coeficientes de correlação (ou coerência no domínio da frequência) (FRISTON, 2011).

Análises de conectividade funcional são essencialmente descritivas por natureza. As análises de CF geralmente envolvem encontrar o padrão predominante de correlações ou estabelecer que uma correlação particular entre duas áreas é significativa. Uma aplicação importante da conectividade funcional que está se tornando cada vez mais evidente é seu uso como um endofenótipo para prever ou classificar o grupo do qual um determinado sujeito foi amostrado (FRISTON, 2011).

A conectividade funcional está sendo usada como recurso para classificar indivíduos ou prever algum fator experimental. É importante ressaltar, entretanto, que a classificação

resultante não testa nenhuma hipótese sobre diferenças no acoplamento cerebral. Em questões de classificação, tenta-se estabelecer um mapeamento dos dados de imagem (consequências fisiológicas) para uma classe (causa). Isso significa que a comparação do modelo pertence a um mapeamento das consequências às causas (preditivo – de classificação) e não a um mapeamento do modelo das causas às consequências (generativo) (FRISTON, 2011).

### 5.3 Métodos de Conectividade Funcional utilizados em RMf

Ao longo dos anos vários métodos para detecção de conectividade funcional usando RMf foram desenvolvidos (LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, 2009).

Abordagens metodológicas para o estudo de conectividade usando dados BOLD podem ser divididas entre aquelas que são orientadas a dados e tentam mapear a conectividade em todo o cérebro, e aquelas que usam algum conhecimento prévio ou hipóteses para limitar a análise a um nível restrito conjunto de regiões. A primeira categoria de métodos inclui mapas de correlação SEED-voxel, e mapas de interação psicofisiológica (PPI). Outras técnicas de mapeamento, como análise de componentes principais (PCA), criam mapas de redes funcionais de todo o cérebro nas quais as regiões compartilham alguma característica de interesse (ROGERS *et al.*, 2007).

O mapeamento de correlação SEED-voxel é uma das técnicas mais simples para estudar a conectividade funcional: o coeficiente de correlação entre o sinal RMf em tempos diferentes e as medições da ativação em uma região SEED é calculado separadamente para cada voxel no cérebro e pode ser exibido como uma imagem paramétrica (ROGERS *et al.*, 2007).

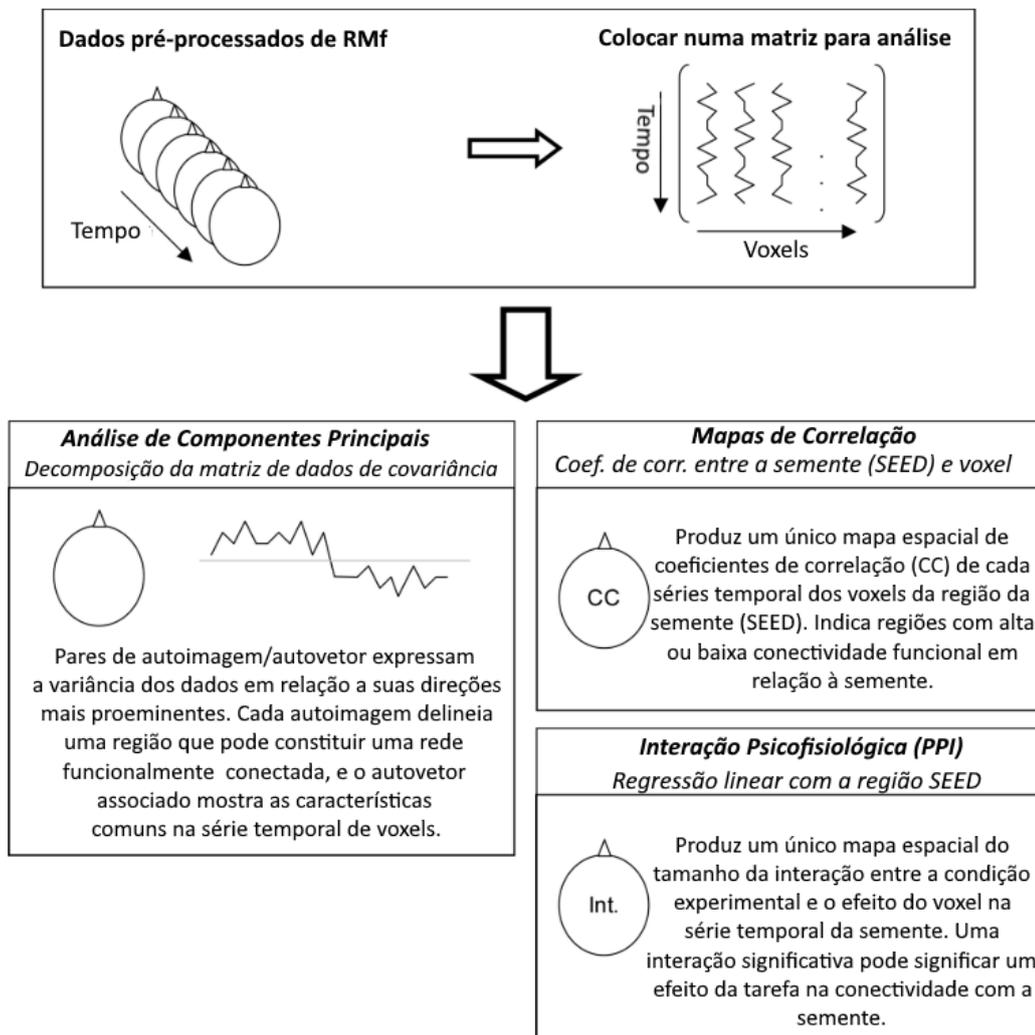
Uma interação psicofisiológica (PPI) é uma mudança dependente do estímulo ou do contexto na influência de uma região do cérebro sobre outra. Uma PPI pode ser identificada usando um modelo de regressão linear em que os dados de um voxel são previstos por dados de uma região de influência, um preditor de mudanças de sinal relacionadas ao estímulo e o produto dos dois termos (a interação). Se a contribuição do termo de interação para as medições do voxel é significativa, isso implica que a contribuição da região influenciadora depende do contexto experimental - ou alternativamente, que a resposta do voxel aos estímulos experimentais depende da atividade na região influenciadora (ROGERS *et al.*, 2007).

A análise de componentes principais (PCA) decompõe uma matriz de dados de imagem em uma série de componentes. A PCA pode ser aplicada intra-sujeito, onde os dados são varreduras de RMf repetidas durante uma execução experimental; ou entre sujeitos, onde os dados são medidas de vários sujeitos, como alteração média do sinal BOLD para condições

experimentais específicas. A direção da variância máxima nos dados é coletada na primeira componente principal, onde a variação espacial no sinal é representada por uma imagem chamada autoimagem e a variação temporal ou entre indivíduos é representada em um vetor associado, o autovetor. As direções de variação sucessivamente menos proeminentes são coletadas nas componentes subsequentes. PCA é, portanto, uma transformação dos dados para um novo sistema de coordenadas definido pelas direções de maior variância dos dados. As autoimagens capturam características intrínsecas dos dados que são expressos em várias regiões que podem constituir uma rede funcional generalizada. O autovetor de cada componente mostra como a atividade comum da rede varia ao longo do tempo, condição experimental, sujeito ou grupo. A PCA é orientada pela covariância, porque as autoimagens são produzidas por meio de uma decomposição de valor singular da matriz de covariância dos dados da imagem. Duas desvantagens da abordagem são a dificuldade de interpretar os muitos pares de autoimagem/tempo que podem ser produzidos a partir de dados RMf, normalmente um por ponto no tempo; e a propensão de uma única característica de interesse ser “dividida” em vários componentes, complicando ainda mais a interpretação (ROGERS *et al.*, 2007).

A Figura 24 descreve, resumidamente, esses métodos.

**Figura 24** - Métodos para mapeamento de conectividade utilizando dados de séries temporais de RMf.



Fonte: adaptado de (ROGERS *et al.*, 2007).

Atualmente, não há consenso sobre o método mais preciso ou eficiente de detectar ou medir a conectividade funcional usando RMf, embora haja considerável interesse e atividade neste campo. No entanto, embora as técnicas analíticas específicas variem, uma característica comum de múltiplas avaliações de RMf de conectividade é o uso de correlações ou covariâncias de atividades derivadas de dados BOLD (ROGERS *et al.*, 2007).

A análise de correlação cruzada é uma técnica que tem sido amplamente usada em muitos campos. Intrinsecamente, se uma parte do cérebro estiver funcionalmente conectada a uma determinada semente (SEED), deve haver uma correlação em termos de suas séries temporais BOLD. Para uma série temporal BOLD de RMf  $F_x(k)$  e uma semente  $F_y(k)$ , a correlação estimada para um atraso  $\mu$  é dada conforme a Equação 4:

$$Corr_{x,y}(\mu) = \frac{Cov_{x,y}(\mu)}{\sqrt{Var(x) \times Var(y)}} \quad (4)$$

em que  $Var(x)$  e  $Var(y)$  são as variâncias de  $F_x(k)$  e  $F_y(k)$ , respectivamente e  $Cov_{x,y}(\mu)$  é a covariância cruzada entre  $F_x(k)$  e  $F_y(k)$  no atraso  $\mu$  e é obtida através da Equação 5:

$$Cov_{x,y}(\mu) = E\{((F_x(k) - E(F_x)) \times ((F_y(k) - E(F_y))))\} \quad (5)$$

na qual  $E(F_x)$  e  $E(F_y)$  são a esperança matemática de  $F_x(k)$  e  $F_y(k)$ , respectivamente. Se  $Cov_{x,y}(\mu)$  está acima de um determinado limite considera-se que as séries temporais  $F_x(k)$  e  $F_y(k)$  estão funcionalmente conectadas (LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, 2009).

O cálculo completo da correlação cruzada em todas os atrasos ( $\mu$ ) seria computacionalmente caro. Porém, a resposta hemodinâmica do sangue torna desnecessário o cálculo do espaço de latência total da correlação cruzada. Embora possa haver diferenças na função de resposta hemodinâmica (FRH) entre sujeitos ou mesmo entre diferentes regiões cerebrais do mesmo sujeito, sua duração é limitada. Ou seja, ela retornará à linha de base após um tempo limitado que é de algumas dezenas de segundos em geral, como explorado no Capítulo 4. Assim, muitos estudos de correlação cruzada computam apenas a correlação com defasagem zero (LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, 2009).

Tais análises, neste estudo, serão utilizadas para determinar se existem correlações significativas dentro de um único indivíduo, mas não serão extrapoladas realizar quaisquer inferências de grupo. A fim de se deduzir sobre propriedades de grupos ou populações, generalizando a partir das observações de apenas um subconjunto de sujeitos em um estudo, será utilizado o modelo linear generalizado (GLM – do inglês *General Linear Model*).

## 5.4 Modelo GLM

O Modelo Linear Geral define uma associação linear multivariada entre um conjunto de medidas independentes (preditoras)  $\mathbf{X}$  e um conjunto de medidas dependentes  $\mathbf{Y}$ . No contexto de análises de conectividade funcional de RMf, uma variável de resultado  $y_n$  normalmente assumirá a forma de um vetor de linha que codifica os valores de conectividade funcional registrados do  $n$ ésimo sujeito em um estudo em uma ou várias condições experimentais, e a variável explicativa  $x_n$  será um vetor linha que codifica um ou vários grupos, variáveis comportamentais ou demográficas para o mesmo sujeito, conforme a Equação 6.

$$y_n = x_n B + \varepsilon_n \quad (6)$$

A associação efetiva na população entre cada uma das medidas predictoras em **X** e cada uma das medidas de resultado em **Y** é caracterizada pela matriz **B** na equação GLM. O vetor épsilon representa a contribuição cumulativa na medida de resultado **Y** de todos os outros fatores não especificados além daqueles que podem ser previstos a partir do conhecimento de **X**. (ou seja, o termo de erro do modelo). Com base no Teorema do Limite Central, muitas vezes é razoável modelar essa contribuição cumulativa como um termo aleatório normalmente distribuído (NIETO-CASTANON, 2020).

Normalmente o interesse é quantificar ou estimar os valores da matriz **B**, caracterizando o efeito líquido de cada medida preditora em **X** em cada medida de resultado em **Y**. Como essa matriz é constante entre os indivíduos, a aquisição de dados de sujeitos suficientes permite calcular uma estimativa imparcial razoável de **B** utilizando a otimização do Método dos Mínimos Quadrados (NIETO-CASTANON, 2020).

GLM é um procedimento da análise de variância (ANOVA) em que os cálculos são realizados, como já explicitado, utilizando uma abordagem de regressão de mínimos quadrados para descrever a relação estatística entre um ou mais preditores e uma variável contínua. Preditores podem ser fatores e co-variáveis. O GLM codifica níveis de fatores como variáveis indicadoras usando um esquema de codificação (contraste) 1, 0, -1, embora se possa alterar esse esquema para contrastes binários (0, 1) (MINITAB, 2019).

Neste trabalho, os modelos de conectividade funcional descritos, baseados em imagens de RMf, serão utilizados para estudar as alterações corticais de conectividade nas regiões corticais somatossensoriais e motoras após a lesão medular.

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 Participantes

O projeto de pesquisa no qual este trabalho se insere foi desenvolvido em parceria entre o Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia (BioLab) e o setor de Ressonância Magnética do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU).

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (protocolo 64580116.0.0000.5152), em atendimento à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foram incluídos voluntários com histórico de lesão medular traumática, perfazendo o grupo LM e indivíduos sem lesão medular, compondo o grupo controle NLM (não lesionado medular). Os voluntários com LM traumática foram selecionados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU) e na Associação de Participou Paraplégicos de Uberlândia (APARU). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os voluntários recrutados via HCU foram selecionados através da análise de banco de dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH). A leitura de prontuários a fim de selecionar os indivíduos foi solicitada por escrito ao Setor de Arquivo Médico do HCU e, após autorização da direção do hospital, a consulta aos prontuários deu-se no setor do Arquivo Médico. A consulta dos prontuários teve como objetivo verificar informações como nome, telefone, endereço e causa do trauma. Os prontuários com informações incompletas, que não possuíam dados suficientes da causa do trauma, data da lesão, não foram incluídos na pesquisa. Foram selecionados os prontuários dos indivíduos que foram vítimas de TRM e apresentaram como sequela a paraplegia. Os voluntários da APARU foram recrutados após visita à Associação.

Os sujeitos com LM foram contatados e convidados por um membro da equipe de pesquisa, e o agendamento da coleta foi acertado durante a visita, sendo também esclarecidas dúvidas sobre os experimentos e os objetivos da pesquisa.

As coletas de imagens foram executadas no setor de Ressonância Magnética do HCU.

#### 6.1.1 *Crterios de Inclusão e Exclusão*

Crterios de inclusão para o grupo **LM**:

- Ter sofrido lesão medular traumática em qualquer nível da coluna vertebral e apresentar paraplegia com sequela do trauma;
- Concordar com os termos do projeto de pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Não possuir implante de equipamentos metálicos (Implante dentário, materiais ortopédicos) que tenham sido inseridos a menos de seis meses;
- Não possuir marca-passo cardíaco;
- Declarar não ser claustrofóbico;
- Ser capaz de participar de exames físicos e coletas.
- Tolerar ser submetido a uma ressonância magnética não sedada.
- Possuir prontuário com informações completas, no caso dos indivíduos que foram selecionados no banco de dados do HCU.

Critérios de inclusão para o grupo **NLM**:

- Não possuir histórico de problemas neurológicos;
- Não possuir qualquer tipo de implante composto por equipamentos metálicos (Implante dentário, marca-passo, materiais ortopédicos entre outros).
- Não ser claustrofóbico.

Critérios de exclusão:

- Não realização de qualquer sessão por claustrofobia ou outro motivo;
- Abandonar o projeto por solicitação verbal.

### 6.1.2 *Avaliação clínica dos voluntários*

Os voluntários com lesão medular foram avaliados segundo a Escala da Associação Americana de Lesão Espinal (ASIA) por um membro capacitado da equipe de pesquisa com o intuito de verificar força motora, sensibilidade e reflexos.

Os indivíduos não lesionados foram avaliados por um Neurologista Clínico, voluntário no projeto de pesquisa, a fim de descartar qualquer alteração clínica e/ou patologias. Um laudo médico atestando a condição clínica do voluntário e aptidão a participar do estudo foi fornecido após as avaliações.

## 6.2 Aquisição de Dados

### 6.2.1 *Anamnese*

Antes da coleta das imagens, os voluntários responderam questões que compuseram uma ficha elaborada pelos pesquisadores, composta de dados como nome completo, data de nascimento, estado civil, gênero, naturalidade, nome da mãe, endereço, telefone para contato, grau de escolaridade, situação trabalhista, profissão, renda familiar, causa da lesão, nível da coluna afetada, data da lesão, participação em pesquisas anteriores, realização de implantes metálicos a menos de seis meses, medicações de uso contínuo (nome das mesmas), uso de marca-passos ou aparelho auditivo, se possui claustrofobia e para as voluntárias, a possibilidade de gravidez ou não. As fichas foram arquivadas e serviram apenas para consulta dos pesquisadores. A ficha utilizada pode ser consultada no Apêndice B.

### 6.2.2 *Equipamento de Ressonância Magnética*

Este estudo utilizou o equipamento de RM da marca GE, modelo signa HDxt 1.5 Tesla, localizado no HCU, cujas características são as seguintes:

- Tipo: Magneto supercondutor;
- Força do campo estático: 1,5 T;
- Cryogen: Hélio líquido;
- Bobinas transmissoras de Radiofrequência (RF): Cabeça, extremidades e corpo.
- Bobina neurovascular: 16 canais acoplada à bobina de coluna, também de 16 canais.

### 6.2.3 *Aquisição de Dados Estruturais*

Com o auxílio dos pesquisadores, o voluntário foi posicionado na mesa de exames em decúbito dorsal, a cabeça ereta com os joelhos flexionados a 45° com uso de coxins e membros superiores ao longo do corpo, de forma confortável e segura, conforme pode ser observado através da Figura 25. Os voluntários foram informados sobre a necessidade de ficarem imóveis durante a coleta, e respirarem uniformemente a fim de garantir a qualidade das imagens.

Os voluntários NLM e LM foram submetidos ao mesmo protocolo de aquisição de imagens. Nenhum dos indivíduos recebeu contraste para a realização das coletas.

**Figura 25** - Posicionamento do voluntário para a coleta de dados de imagem de RM. Imagem obtida no setor de Ressonância Magnética do HCU.



Fonte: arquivo pessoal de membro da equipe de pesquisa.

Os dados estruturais de cada participante foram coletados usando imagens ponderadas em T1 com sequências de pulso gradiente eco (GRE) e os seguintes parâmetros:

- Tempo de eco (TE) = null,
- Deflexão do ângulo = 12 °.
- Resolução de 256 × 256.
- Voxel de tamanho 3 × 3 × 3 mm<sup>3</sup>.
- 144 fatias no plano axial.

#### 6.2.4 *Aquisição de Dados Funcionais*

##### **Protocolo**

O protocolo deste estudo correspondeu a um paradigma de blocos, com duas condições, sendo um estado (condição **experimental**) no qual era realizado uma tarefa, enquanto no outro (condição de **controle**) o voluntário era solicitado a ficar em repouso com os braços ao longo

do corpo. Os voluntários NLM e LM foram submetidos ao mesmo protocolo. Nenhum dos indivíduos recebeu contraste para a realização das coletas.

Os dados dos participantes foram coletados em quatro dias separados, realizando atividades distintas, uma em cada dia, escolhidas aleatoriamente. As coletas em dias separados foram necessárias devido ao tempo restrito de uso do equipamento de Ressonância Magnética do HC-UFU para fins desta pesquisa.

O protocolo de paradigma de blocos foi utilizado e consistiu em 10 (dez) blocos intercalados de "**tarafa**" e "**repouso**" com 30 segundos de duração. Inicialmente, o sujeito permaneceu o mais imóvel possível (repouso) e, posteriormente, foi solicitado que realizasse a atividade apresentada visualmente por um monitor. As quatro tarefas, realizadas em dias variados, consistiam em técnicas a serem executadas na frequência mais natural para o participante:

- Estender e flexionar os dedos da **mão direita** (abrir e fechar a mão).
- Estender e flexionar os dedos da **mão esquerda** (abrir e fechar a mão).
- Estender e flexionar o **tornozelo direito**.
- Estender e flexionar o **tornozelo esquerdo**.

Estender e flexionar o tornozelo (dorsiflexão) é um componente importante do ciclo da marcha, que é usado para determinar se os pacientes com função motora inferior extremamente prejudicada podem recuperar sua capacidade de andar após sofrer uma lesão medular (CHEN, X. *et al.*, 2016). A instrução dada aos participantes, inclusive os com lesão medular, foi a de realizar a atividade e não apenas imaginar a execução. A Figura 26 ilustra o protocolo descrito.

**Figura 26** - Diagrama esquemático do protocolo de coleta de dados de RMf. As tarefas foram realizadas de maneira aleatória em 4 dias diferentes, sendo uma tarefa por dia, randomicamente.

**R** = REPOUSO; **T** = EXECUÇÃO DA TAREFA.



Fonte: a autora.

### Aquisição de Imagens

Antes da aquisição dos dados, os indivíduos foram informados sobre todo o protocolo e realizaram uma simulação, na qual os especialistas puderam avaliar seu nível de compreensão do protocolo.

Os dados funcionais de cada participante foram coletados usando imagens ponderadas em T2\* com sequências de pulso EPI-GRE e os seguintes parâmetros:

- Tempo de repetição (TR) = 2.5 s.
- Tempo de eco (TE) = 60 ms.
- Deflexão do ângulo (FA) = 90°.
- Resolução de 64×64.
- Voxel de tamanho 4×4×4 mm<sup>3</sup>.
- 25 fatias no plano axial.

Ao final do protocolo, foram acumuladas 124 imagens funcionais de cada participante em cada uma das quatro tarefas realizadas.

### 6.3 Pré-processamento de Dados

A ferramenta CONN (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012) ([www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn), RRID: SCR\_009550) implementada em MATLAB 2020a (MATLAB, 2020) foi usada para realizar o pré-processamento dos dados de ressonância magnética e para as análises estatísticas. Para permitir a magnetização em estado estacionário e a estabilização do status do voluntário, foram descartados dos dados de fMRI os primeiros 4 volumes de imagens funcionais para cada indivíduo.

A Figura 27 apresenta as etapas do pipeline padrão de pré-processamento disponível na ferramenta CONN (denominado pipeline de pré-processamento padrão para análises baseadas em volume (normalização direta para espaço MNI), do inglês *default preprocessing pipeline for volume-based analyses (direct normalization to MNI-space)*), utilizado a fim de sistematizar o processo e evitar vieses durante a manipulação das imagens. Os quadrados em verde representam as imagens estruturais e em azul são simbolizadas as imagens funcionais. Os processos utilizados neste pipeline serão nomeados em inglês a fim de facilitar sua futura utilização por outros, porém sua descrição será feita em português para seu correto entendimento. As etapas do pré-processamento padrão da ferramenta CONN retratadas na Figura 27 são (NIETO-CASTANON, 2020):

- ***Functional realignment and unwarp***: os dados funcionais são realinhados e suas distorções removidas sendo todos os *scans* co-registrados e reamostrados em relação a uma imagem de referência (primeiro *scan* da primeira sessão). Este procedimento também aborda as potenciais distorções devido a movimentos, estimando as derivadas do campo de deformação em relação ao movimento da cabeça e reamostrando os dados funcionais para corresponder ao campo de deformação da imagem de referência (NIETO-CASTANON, 2020). A ideia central nesta etapa é, aplicando-se algoritmos de realinhamento das imagens captadas, obter a função de transformação geométrica mais adequada à minimização de diferenças entre as imagens (QUEIRÓS, 2011).
- ***Slice-Timing Correction***: o desalinhamento (defasamento) temporal entre diferentes fatias dos dados funcionais, introduzido pela natureza sequencial do protocolo de aquisição de RMf, é corrigido usando o procedimento de correção de sincronismo, no qual os dados funcionais são deslocados no tempo e

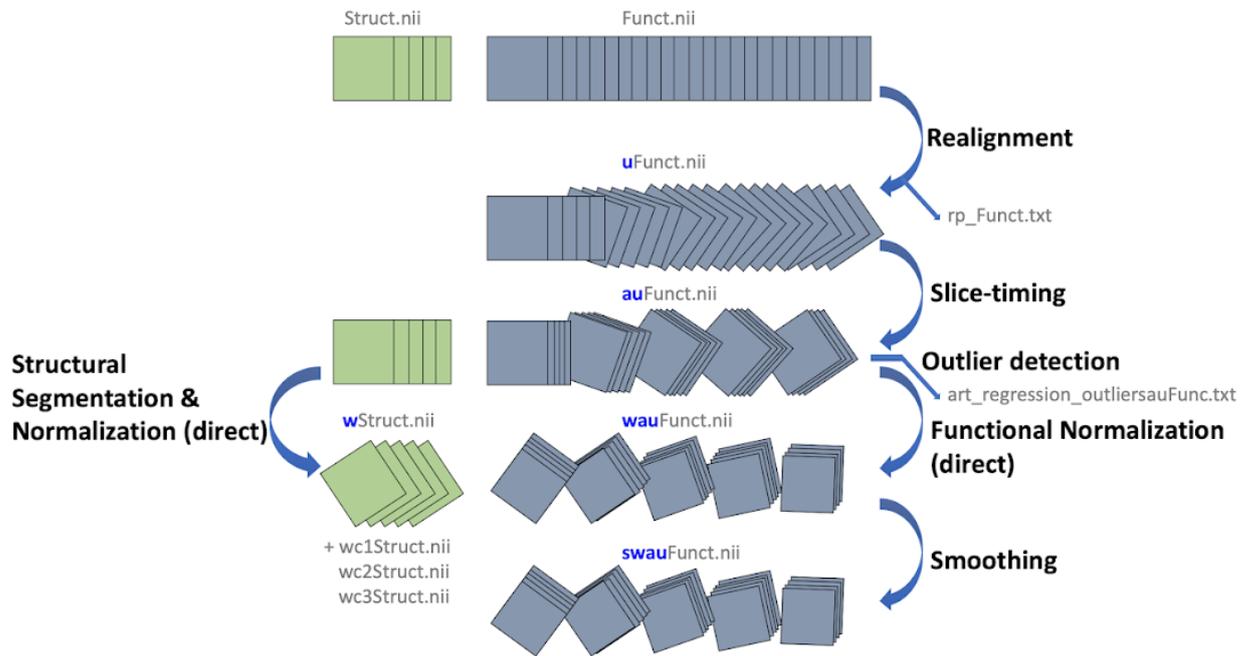
reamostrados usando interpolação para coincidir com o tempo no meio de cada TA (tempo de aquisição) (NIETO-CASTANON, 2020).

- ***Outlier identification***: potenciais *scans* atípicos (*outliers*) são identificados a partir do sinal BOLD global observado e da quantidade de movimento do indivíduo. *Scans* acima do limite configurado são considerados atípicos e sinalizados (NIETO-CASTANON, 2020).
- ***Direct segmentation and normalization***: os dados funcionais e anatômicos são normalizados no espaço padrão MNI (sistema de coordenadas usado para indexar voxels no espaço do volume de RM) e segmentados em classes de substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano (LCR) (NIETO-CASTANON, 2020). Cada voxel foi reamostrado para  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  e  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  para dados funcionais e estruturais, respectivamente. A reamostragem têm uma influência importante nas propriedades de textura da imagem e é feita com o objetivo de promover comparações mais precisas (escalas e direções) entre os sujeitos (DEPEURSINGE; FAGEOT; AL-KADI, 2017).
- ***Functional smoothing***: as imagens são suavizadas usando a convolução espacial com um kernel gaussiano de 6 mm de largura total à meia altura (FWHM), a fim de aumentar a relação sinal-ruído para a série BOLD (NIETO-CASTANON, 2020), diminuindo os efeitos de distorção causados pela instrumentação ou mesmo pela atividade fisiológica do cérebro (QUEIRÓS, 2011).

Após o pré-processamento dos dados, as imagens foram checadas manualmente a fim de garantir que o processo foi realizado com sucesso.

Foi também feito o mapa de ativação cortical da série temporal BOLD (utilizou-se o software SPM12 (7771) (PENNY *et al.*, 2006), implementada no MATLAB 2020a) a fim de verificar a qualidade dos dados e sua integridade. Imagens com qualidade insatisfatória foram removidas, juntamente com o restante da série (a série compreende toda a tarefa).

**Figura 27** - Etapas do pipeline padrão de pré-processamento da ferramenta CONN.



Fonte: (NIETO-CASTANON, 2020).

#### 6.4 Remoção de Ruídos

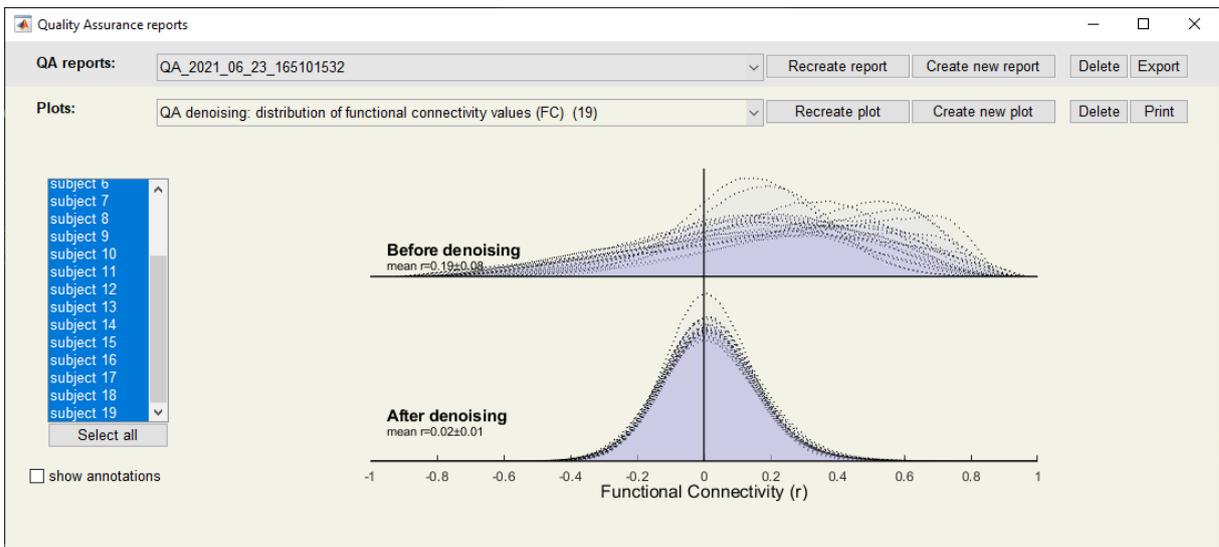
Após o pré-processamento, os dados geralmente ainda contêm uma quantidade significativa de ruído, que podem ser devido à combinação de efeitos fisiológicos e resíduos de movimento do sujeito. Esses fatores residuais são particularmente problemáticos no contexto de análises de conectividade funcional pois eles introduzem vieses nas medidas de conectividade (NIETO-CASTANON, 2020). Assim, as seguintes etapas adicionais foram necessárias para reduzir o impacto daqueles ruídos:

- Regressão linear de potenciais fatores de confusão no sinal BOLD: fatores que são identificados como potenciais efeitos de confusão para o sinal BOLD são estimados e removidos separadamente para cada voxel e para cada sujeito.
- Filtro temporal passa-banda (passa-faixa): filtro passa-alta em 0,008 Hz a fim de evitar suavização desnecessária dos limites da tarefa.

O efeito da remoção de ruído para minimizar a influência de artefatos nas medidas de conectividade funcional pode ser melhor caracterizado estimando a distribuição dos valores de conectividade funcional (CF) entre pares de pontos selecionados aleatoriamente dentro do cérebro antes e depois da remoção do ruído. Considerando o sinal BOLD após o pré-

processamento e **antes** da remoção de ruídos, as distribuições de CF mostram uma alta variabilidade entre as sessões e entre os sujeitos, e distribuições enviesadas, consistentes com a influência global ou em larga escala de efeitos fisiológicos e/ou movimentos do sujeito. Após a remoção de ruídos, a CF apresenta as distribuições mais centralizadas e variabilidade entre sessões e sujeitos consideravelmente reduzida (NIETO-CASTANON, 2020). A Figura 28 ilustra esse efeito para um estudo deste trabalho.

**Figura 28** - Distribuição da FC antes e após a remoção de ruídos. ANTES: Gráfico de cima. DEPOIS: Gráfico de baixo.



Fonte: a autora (utilizando software CONN).

## 6.5 Análise de Primeiro Nível (Análise de Conectividade Funcional – CF)

A análise de conectividade funcional foi realizada usando a ferramenta CONN. O tipo de análise foi SEED-to-Voxel, pois o objetivo é investigar as alterações nos padrões de conectividade entre certas áreas motoras e sensoriais e o resto do cérebro após a lesão medular. Como o protocolo era baseado em tarefas, utilizou-se, para estimar a conectividade funcional, mapas de conectividade baseada em sementes ponderadas (wSBC) do inglês *Weighted Seed-Based Connectivity*, de acordo com a Equação 7.

$$Z_n = \tan^{-1}(\beta_n(x)c^{1/2}) \quad (7)$$

$$c = \frac{\int R^2(t)dt}{\int S^2(x,t)dt} \quad (8)$$

$$S(s, t) = \beta_n R(t) + \epsilon(x, t) \quad (9)$$

$$\beta_n(x) \mid \min_{\beta_n(x)} \int w_n^2(t) \epsilon^2(x, t) dt \quad (10)$$

$$w_n(t) = [h_n(t) * f(t)]^+ \quad (11)$$

O mapa wSBC é representado por  $Z_n$  na Equação 7, que é o mapa dos coeficientes de correlação bivariada para a tarefa (Equação 8), transformados utilizando o método de Fisher e ponderadas por  $\beta_n(x)$  (Equação 10) que é o mapa dos coeficientes de regressão bivariada para cada condição. Na Equação 11  $w_n(t)$  é a função de ponderação temporal para cada condição calculada como a convolução retificada da série temporal  $\mathbf{h}$  e uma função de resposta hemodinâmica canônica  $\mathbf{f}$ . A Equação 9 mostra a série temporal BOLD em cada voxel ( $\mathbf{S}$ ) e a série temporal BOLD média dentro de uma região de interesse ( $\mathbf{R}$ ) (de acordo com o Harvard-Oxford Atlas), utilizadas para o cálculo dos coeficientes de correlação bivariada na Equação 8. (NIETO-CASTANON, 2020). Como a distribuição de amostragem para variáveis altamente correlacionadas pode ser altamente enviesada, utiliza-se a transformação de Fisher que converte a distribuição enviesada da correlação da amostra em uma distribuição que é aproximadamente normal (WICKLIN, 2021). Assim, os mapas wSBC representam o nível de conectividade funcional entre uma semente (SEED) e cada voxel no cérebro.

## 6.6 Análise de Segundo Nível (Nível de Grupos)

Na análise de segundo nível, o objetivo é fazer inferências a respeito dos grupos, com o intuito de ressaltar diferenças de conectividade funcional (em áreas previamente determinadas e explicitadas no próximo tópico) entre os sujeitos após a LM. Para tanto utilizou-se o modelo linear generalizado GLM (do inglês *General Linear Model*) da ferramenta CONN com uma interação ANOVA mista 2x2, e os seguintes contrastes e grupos:

- LM>NLM: contraste entre sujeitos a fim de comparar o efeito no grupo LM em relação ao grupo NLM (controle).
- Masc\_LM>Masc\_NLM: contraste entre sujeitos a fim de comparar o efeito nos indivíduos do sexo masculino no grupo LM em relação aos indivíduos do sexo masculino no grupo NLM (controle).
- Tarefa>repouso: contraste entre condições a fim de comparar os valores de conectividade entre estas duas condições.

O teste de hipótese deu-se através da Equação 12:

$$\mathbf{C} * \mathbf{B} * \mathbf{M}' = \mathbf{0} \quad (12)$$

Em que **B** é o efeito que se deseja detectar (aumento ou redução de conectividade, **C** é o contraste entre os sujeitos e **M** é o contraste entre as condições (tarefa e repouso).

A Tabela 1 apresenta um resumo da análise utilizada.

**Tabela 1** - Tipo de Análise de Segundo Nível.

Tipo de Análise	Contraste Entre Sujeitos	Contraste Entre Condições
ANOVA mista 2x2	LM, NLM [1, -1]	tarefa, repouso [1, -1]
ANOVA mista 2x2	Masc_LM, Masc_NLM [1, -1]	tarefa, repouso [1, -1]
GLM ( $Y=X*B$ )	Colunas de <b>X</b> (efeitos)	Colunas de <b>Y</b> (condições)

Fonte: A autora.

## 6.7 Regiões SEED e Estatísticas de Rede

Uma SEED (semente) é uma área, definida a priori, a partir da qual é calculada a conectividade com os outros voxels cerebrais. As regiões consideradas sementes para CF foram: GPreC (giro pré-central-córtex motor primário), GPosC (giro pós-central-córtex somatossensorial primário) e AMS (área motora suplementar). Realizamos análises de correlação entre as regiões SEED e todos os outros voxels no cérebro. Os limites das regiões SEED podem ser observados no Atlas de Harvard-Oxford.

Os mapas de contraste em nível de grupo são criados por meio de uma análise em massa, realizando tantos testes estatísticos quanto a quantidade de voxels. Dado que um conjunto de dados MRf típico contém centenas de milhares de voxels, isso pode levar a um grande número de falsos positivos. Para controlar o número de falsos positivos, portanto, e mantê-los no nível convencional de 5%, é necessário fazer a correção de comparações múltiplas (JAHN, 2019).

O método de correção mais popular na análise de dados de RMf é a correção de cluster (*cluster correction*), que aproveita o fato de que os voxels em um conjunto de dados típico não são completamente independentes e, em vez de testar cada voxel individualmente, os clusters de voxels são testados quanto à significância (JAHN, 2019) e está detalhado em (WOO; KRISHAN; WAGER, 2012). Na prática, os resultados de conectividade (saída do modelo GLM - valores T) são limitados em um nível sem correção ( $p < 0,001$ ) antes que a correção da taxa de falsas descobertas (**FDR**, do inglês *False Discovery Rate*) seja aplicada no nível do cluster ( $p\text{-FDR} < 0,05$ ). O limiar a nível de voxels  $p < 0,001$  é o limiar de definição de cluster e, entre

os clusters resultantes, são considerados significativos aqueles com valores significativos corrigidos por FDR abaixo de um limiar de  $p < 0,05$ . Esta é uma correção de comparações múltiplas em todo o cérebro que controla a chance de falsas descobertas entre os grupos abaixo de 5% (cinco por cento) e está descrita em (NIETO-CASTANON, 2020). Esse método de correção de comparações múltiplas foi aplicado a todos os resultados de conectividade apresentados na seção ‘Resultados’.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Participantes

Dos indivíduos com lesão medular recrutados, 10 (dez) preencheram os critérios de admissão e foram incorporados ao estudo. Um participante (identificado como LM06) solicitou sua saída do grupo LM, que, ao final, contou com 9 participantes. Do total de indivíduos LM, 7 (sete) eram do sexo masculino e 2 (dois) do sexo feminino, com idades de 18 a 52 anos, sendo uma média de  $29,60 \pm 11,56$  anos.

Os dados do grupo controle NLM foram coletados de 10 (dez) participantes, sendo 5 (cinco) do sexo masculino e 5 (cinco) do sexo feminino, com idade média de  $31,10 \pm 10,08$  anos e variando de 19 a 49 anos.

Ao todo, a amostra foi composta por 19 (dezenove) voluntários, sendo 9 (nove) pertencentes ao grupo LM e 10 (dez) ao grupo NLM, todos destros.

As Tabelas 2 e 3 apresentam o descritivo dos voluntários dos grupos LM e grupo NLM, respectivamente.

**Tabela 2** - Voluntários do grupo LM.

Identificação	Idade (anos)	Sexo	Local da Lesão	Tempo da Lesão (anos)	Classificação ASIA
LM01	29	M	T4/T5	5	A
LM02	19	F	T5/T6/T7	1	B
LM03	52	M	T3/T4	2	A
LM04	44	M	T12	14	A
LM05	18	F	T7/T8	4	A
LM06	-	-	-	-	-
LM07	25	M	T12	1	A
LM08	23	M	T8	5	B
LM09	32	M	T2/T3	4	A
LM10	36	M	T4/T5	5	A

Fonte: A autora.

**Tabela 3** - Voluntários do grupo NLM.

Identificação	Idade (anos)	Sexo
NLM01	43	F
NLM02	49	M
NLM03	27	M
NLM04	27	F
NLM05	24	M
NLM06	20	F
NLM07	27	F
NLM08	37	M
NLM09	19	F
NLM10	38	M

Fonte: A autora.

## 7.2 Aquisição de Dados

As imagens foram adquiridas para todos os voluntários, pré-processadas e avaliadas para garantir sua qualidade e integridade. Ao examinar as imagens RMf com o software SPM, foram excluídas as imagens que compuseram a tarefa de flexão e extensão do tornozelo direito de dois indivíduos do grupo LM (LM03 e LM09) e de três indivíduos do grupo NLM (NLM04, NLM05 e NLM09) devido à sua baixa qualidade. Da mesma forma, foram excluídas as imagens que compuseram a tarefa de extensão e flexão do tornozelo esquerdo de dois indivíduos do grupo NLM (NLM04 e NLM09) e um do grupo LM (LM03). A exclusão foi feita após a análise da imagem BOLD de cada indivíduo para cada uma das 4 tarefas. Conjuntos de dados cuja quantidade de ruído se manteve elevada mesmo após as etapas de pré-processamento foram eliminados para o indivíduo em análise. A Tabela 4 resume o quantitativo final de participantes cujas imagens foram validadas em cada tarefa ao final desta etapa.

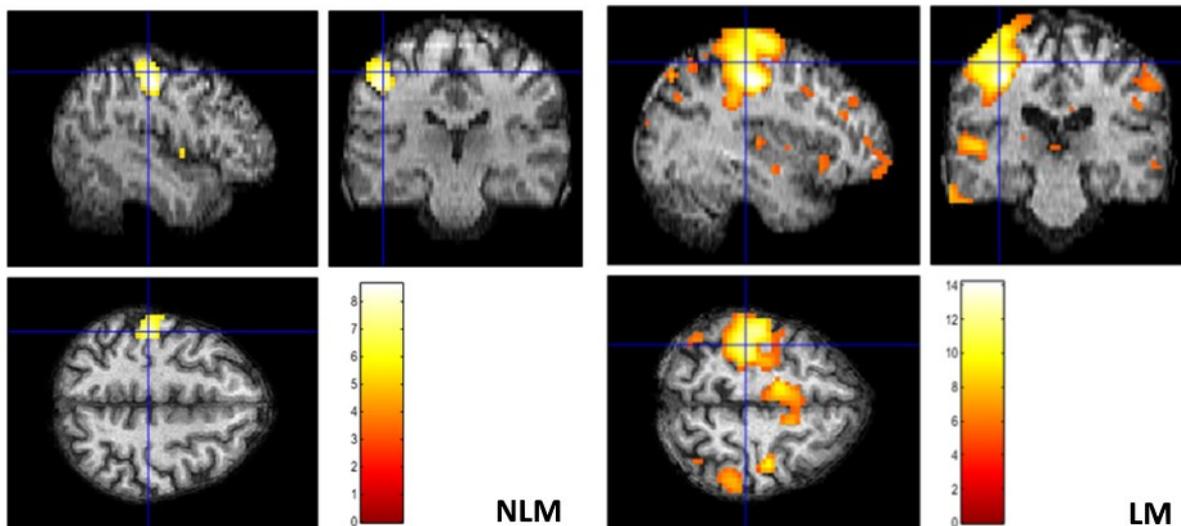
**Tabela 4** - Número de participantes com imagens validades em cada tarefa.

Tarefa	Grupo NLM	Grupo LM
Mão Direita	10	9
Mão Esquerda	10	9
Tornozelo Direito	7	7
Tornozelo Esquerdo	8	8

Fonte: A autora.

As Figuras 29 a 32 apresentam exemplos de imagens de ativação cortical utilizando a série temporal BOLD, para cada tarefa. São apresentadas, na mesma figura, a ativação de um indivíduo do grupo NLM (à esquerda) e a de um indivíduo do grupo LM (à direita) a fim de facilitar a visualização das diferenças. Deve-se ressaltar que os participantes do grupo LM têm os movimentos das mãos preservados, o que não ocorre abaixo da cintura. Todas as ativações foram geradas por meio do software SPM12, desenvolvido pelo Instituto de Neurologia da Universidade de Londres (UCL - *University College London*) e executado no MATLAB 2020a.

**Figura 29** - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar os dedos da mão direita.

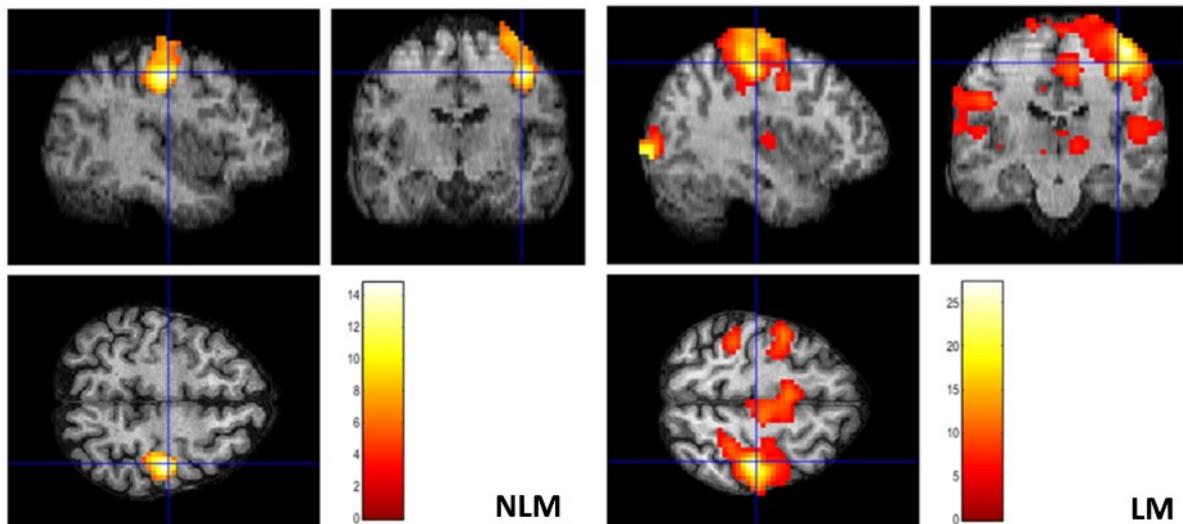


Fonte: a autora (utilizando software SPM12).

A Figura 29 mostra a área de ativação do cérebro quando um participante não lesionado e outro lesionado medular realizam a tarefa de estender e flexionar os dedos da mão direita. Para o sujeito LM observa-se ativação cortical na área teórica da mão direita, bem como

distribuída entre o córtex motor primário esquerdo e o córtex somatossensorial, centralmente na área motora suplementar e outras áreas corticais. Já para o indivíduo NLM percebe-se uma atividade cerebral localizada próxima à área motora ideal responsável pela mão direita. A barra colorida nas figuras representa o valor T para testes t de Student pareados.

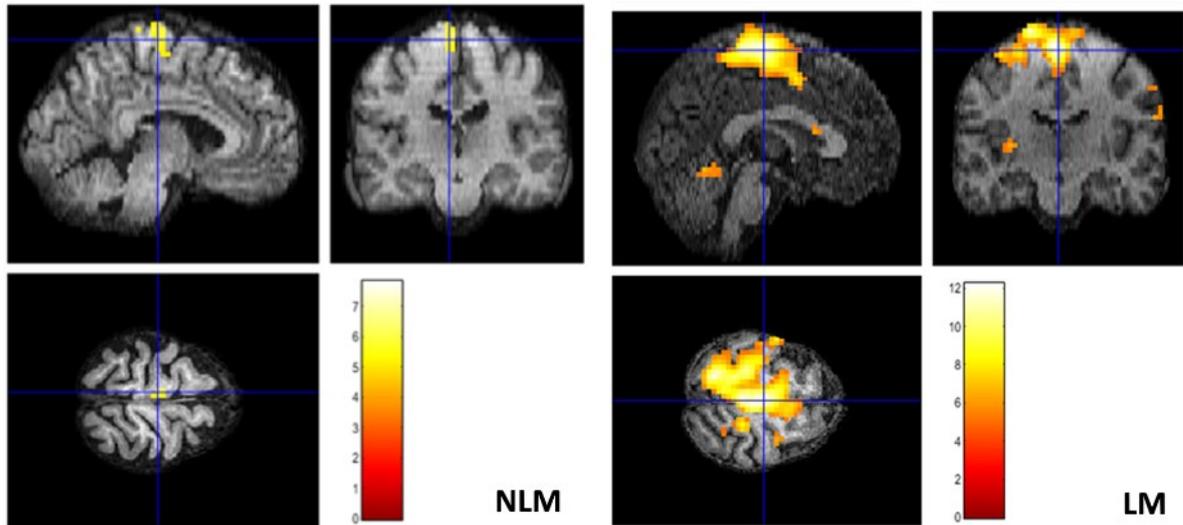
**Figura 30** - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar os dedos da mão esquerda.



Fonte: a autora (utilizando software SPM).

A Figura 30 apresenta resultado equiparável ao da Figura 29. Observa-se, quando a tarefa executada foi estender e flexionar os dedos da mão esquerda, que os sujeitos com LM (à direita da imagem) tinham uma grande área de ativação em torno da região esperada da mão esquerda e alguns padrões de ativação BOLD dispersos em áreas somatossensoriais e na área motora suplementar. Para o indivíduo NLM (à esquerda) observa-se ativação limitada à área motora correspondente à mão esquerda.

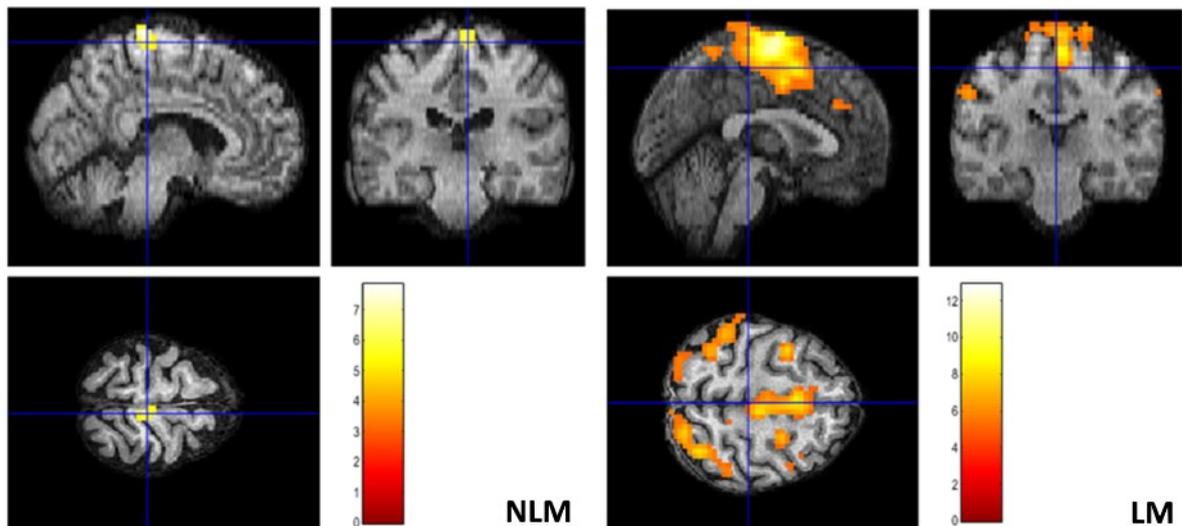
**Figura 31** - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar o tornozelo direito.



Fonte: a autora (utilizando software SPM).

A Figura 31 apresenta o mapa de ativação cortical para a execução da tarefa de flexão e extensão do tornozelo direito de um indivíduo LM (à direita) e NLM (à esquerda). Para o indivíduo LM, a área motora do tornozelo direito é ativada, assim como grande parte do motor primário mais o córtex somatossensorial, a área motora suplementar e outras áreas corticais. Por outro lado, para o voluntário do grupo NLM observa-se mais uma vez atividade muito focada na área motora do tornozelo direito.

**Figura 32** - Exemplo de ativação BOLD para um indivíduo representativo de cada grupo. NLM (esquerda) e LM (direita) ao executar a tarefa de estender e flexionar o tornozelo esquerdo.



Fonte: a autora (utilizando software SPM).

Para a tarefa de flexão e extensão do tornozelo esquerdo, a Figura 32 apresenta resultados semelhantes aos da Figura 31. Para o indivíduo do grupo LM observa-se diversas áreas ativadas além da área motora do tornozelo esquerdo, como uma parte considerável dos córtices motor e somatossensorial e área motora suplementar (AMS) e, neste indivíduo há também ativação na área occipital. Para um participante do grupo controle NLM, observa-se ativação focada na área cortical teórica do tornozelo esquerdo.

De uma maneira geral, para os sujeitos com LM, a atividade cortical apresenta-se não somente na área esperada para o membro em questão na tarefa, mas também dispersa por diversas outras áreas corticais, especialmente outras regiões motoras e somatossensoriais. Já para os indivíduos do grupo NLM a atividade foi concentrada na área do córtex motor primário responsável pelo membro utilizado para executar a tarefa.

### 7.3 Análise de Conectividade

Para que se possa compreender melhor os resultados da análise de conectividade, é pertinente definir os seguintes aspectos:

- *Tamanho do cluster* - número de voxels vizinhos cujos resultados de conectividade são estatisticamente relevantes para a semente (SEED) em análise.

- *Tamanho do efeito* - a dimensão da diferença na conectividade entre dois grupos. Os sinais positivo e negativo significam conectividade fortalecida e enfraquecida, respectivamente. Os clusters destacados em vermelho e azul também implicam, sequencialmente, conectividade aumentada e diminuída.
- Nas imagens, a espessura das linhas conectando as regiões SEED e os clusters de voxels são proporcionais ao tamanho do efeito para a conexão em questão.
- Os retângulos nas imagens a seguir ilustram as SEEDs.
- As cores quentes (amarelo, laranja, vermelho) indicam conectividades que foram **reforçadas** e as cores frias (azul – claro e escuro – e magenta) conectividades **enfraquecidas**.
- Todas as imagens foram geradas utilizando o software CONN, versão 20b, desenvolvido pelo laboratório Gabrieli no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT – *Massachusetts Institute of Technology*).

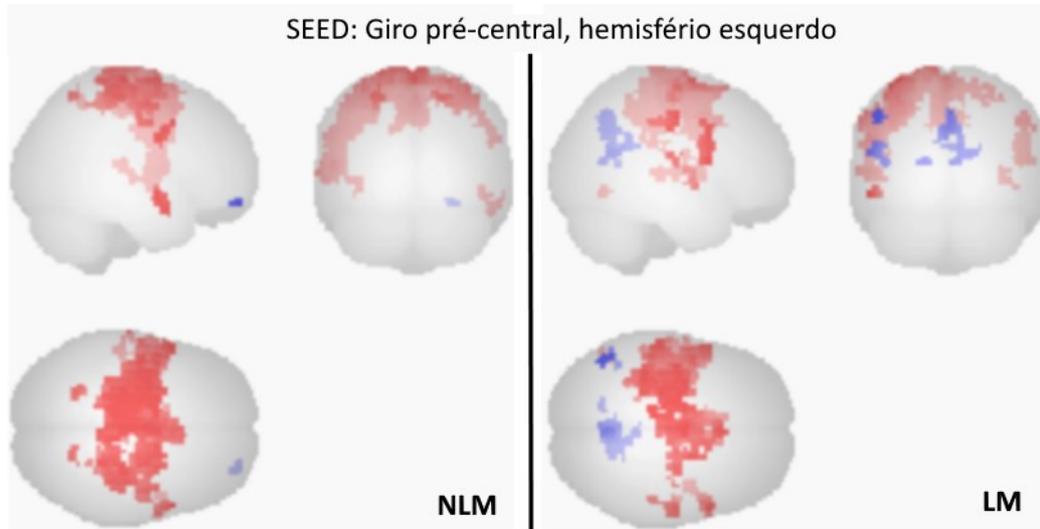
Regiões SEED:

- AMSd – Área motora suplementar, hemisfério direito.
- AMSe – Área motora suplementar, hemisfério esquerdo.
- GPreCd – Giro pré-central, hemisfério direito.
- GPreCe – Giro pré-central, hemisfério esquerdo.
- GPosCd – Giro pós-central, hemisfério direito.
- GPosCe – Giro pós-central, hemisfério esquerdo.

#### 7.4 Conectividade Geral

Antes de se iniciar a comparação entre os grupos, calculou-se a conectividade funcional para cada grupo separadamente. Uma vez que todos os voluntários têm dominância de membros em seu lado direito, a região SEED escolhida para exemplo foi o GPreCe, a fim de se observar a rede motora ativa durante a execução das tarefas para a mão e tornozelo direitos.

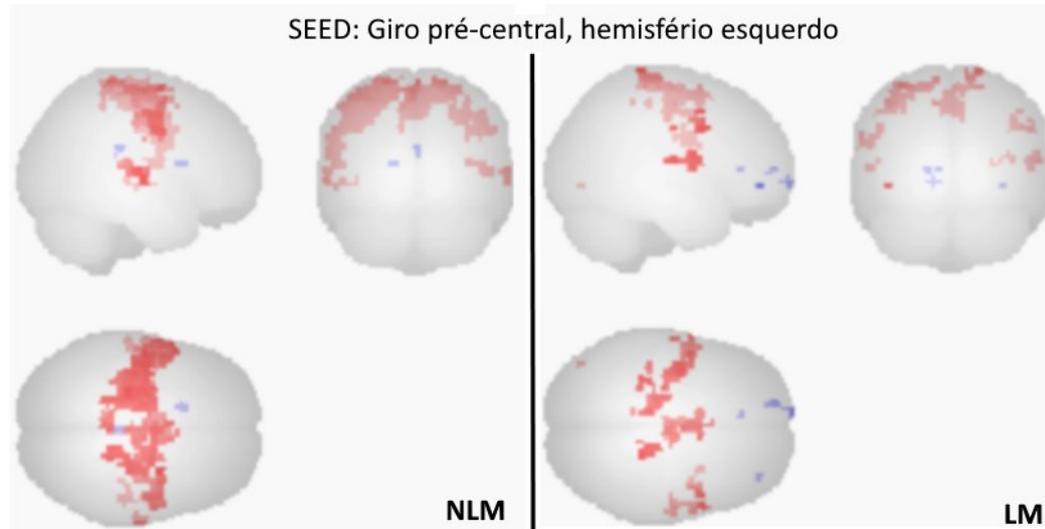
**Figura 33** - Áreas corticais cuja conectividade se alterou significativamente durante a extensão e flexão dos dedos da mão direita, para os grupos NLM e LM.



Fonte: a autora.

A Figura 33 destaca as áreas corticais cuja conectividade se alterou significativamente em relação a região SEED GPreC, hemisfério esquerdo, enquanto os voluntários estendem e flexionam os dedos da mão direita. Para o grupo LM, percebe-se conectividade funcional reforçada com diversas áreas relacionadas à execução de um movimento motor voluntário, como os córtices motor e somatossensorial primários, AMS, córtex de associação somatossensorial, Lóbulo Parietal Superior (LPS), Giro Frontal Superior (GFS) e Córtex Insular (CI). Conectividade reduzida é observada com o Precuneus. Para o grupo NLM, existem áreas semelhantes com correlações positivas, porém com agrupamentos (clusters) mais concentrados. Em relação às conexões funcionais reduzidas, observa-se um agrupamento no hemisfério direito do Pólo Frontal (PF).

**Figura 34** - Áreas corticais cuja conexão se alterou significativamente durante a extensão e flexão do tornozelo direito, para os grupos NLM e LM.



Fonte: a autora.

A Figura 34 apresenta os agrupamentos com conectividade funcional significativamente alterada em relação ao GPreCe durante a dorsiflexão do tornozelo direito. No lado esquerdo da imagem estão os resultados obtidos para o grupo LM. Observam-se clusters de conectividade reforçada com a região SEED dispersos entre regiões relacionadas à execução de um movimento voluntário, como córtex motor primário, córtex somatosensorial e AMS. Uma conexão reduzida encontra-se no pólo frontal. Considerando o grupo NLM, percebe-se mais uma vez clusters com correlações positivas nas mesmas áreas, exceto que são concentrados, não dispersos como ocorreu para o grupo LM.

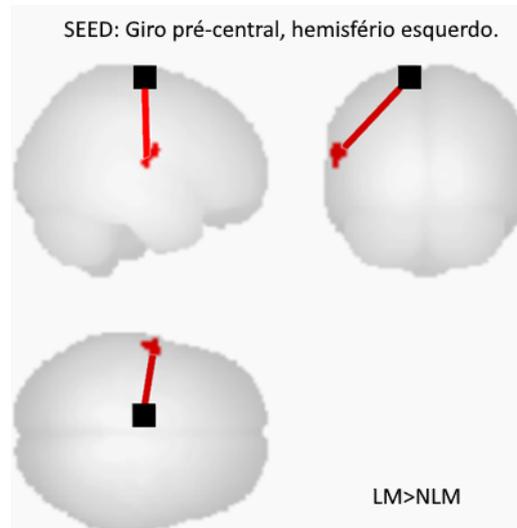
Interessante observar que a quantidade de regiões funcionalmente conectadas à região SEED é maior para a mão direita quando comparada ao tornozelo direito, considerando-se tanto os resultados dos grupos LM quanto NLM.

## 7.5 Diferenças de Conectividade para a Tarefa da Mão Direita

Ao realizar as análises de conectividade para a tarefa de flexão e extensão dos dedos da mão direita, apenas a região SEED GPreCe com contraste LM>NLM demonstrou resultados estatisticamente significativos, como pode ser observado nas Figuras 35 e 36. Percebeu-se conectividade **fortalecida** com um cluster de 83 voxels localizados no GPosC esquerdo e um efeito cujo tamanho é de 7,34 e valor p-FDR de 0,014255. Considerando-se que cada voxel de

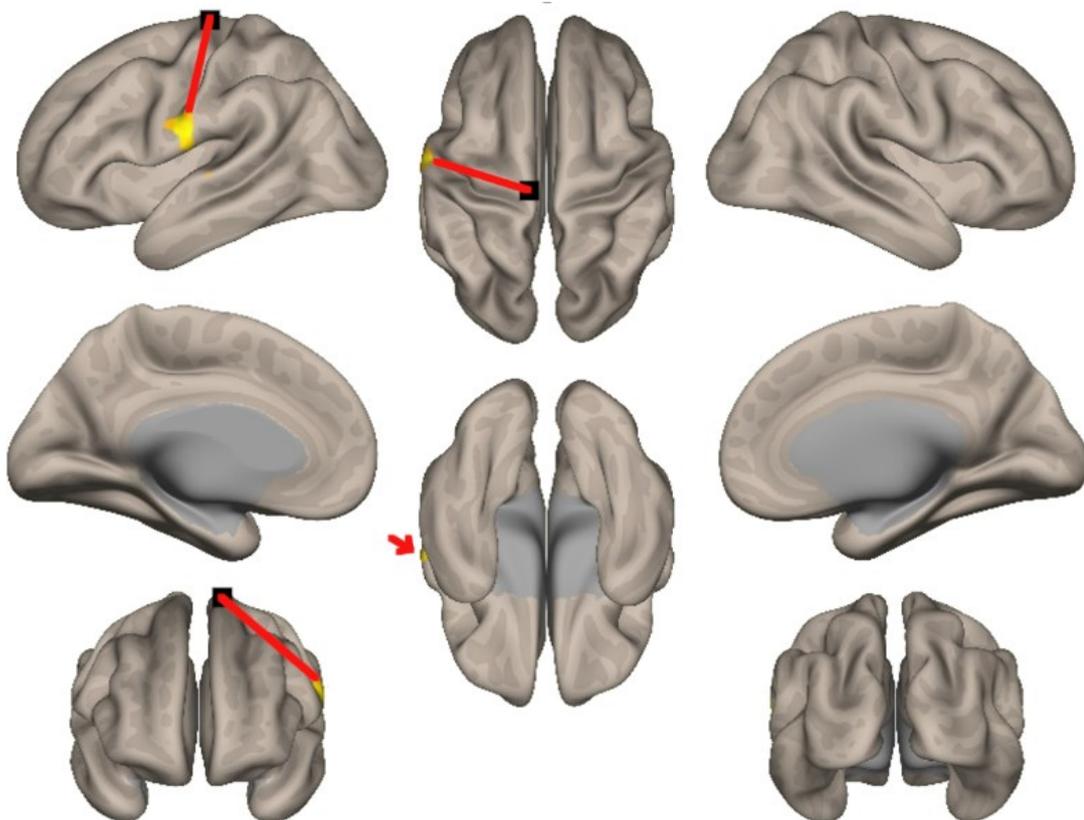
imagens funcionais foi reamostrado no tamanho de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , esse cluster representa uma região cortical de  $747 \text{ mm}^3$ .

**Figura 35** – Conectividade reforçada de GPreCe para o GPosC, hemisfério direito.



Fonte: a autora.

**Figura 36** - Conectividade reforçada de GPreCe para o GPosC, hemisfério direito

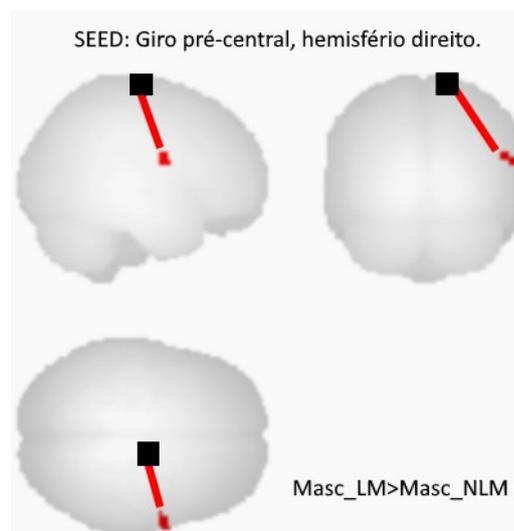


Fonte: a autora.

## 7.6 Diferenças de Conectividade para a Tarefa da Mão Esquerda

A análise de conectividade funcional para a tarefa de extensão e flexão dos dedos da mão esquerda apresentou 3 (três) resultados estatisticamente significativos, todos de conexões fortalecidas. O primeiro deles encontra-se na Figura 37 que ilustra o resultado para a SEED GPreCd. Neste caso, observa-se o efeito dos integrantes com lesão medular do sexo masculino em relação aos integrantes do sexo masculino do grupo controle (contraste Masc\_LM> Masc\_NLM), com um cluster de 45 voxels, totalizando 405 mm<sup>3</sup> de região cortical. Este cluster está nas proximidades do GPreCd e GPosCd, tem efeito de tamanho 8,60 no aumento da conexão e significância p-FDR de 0.020850.

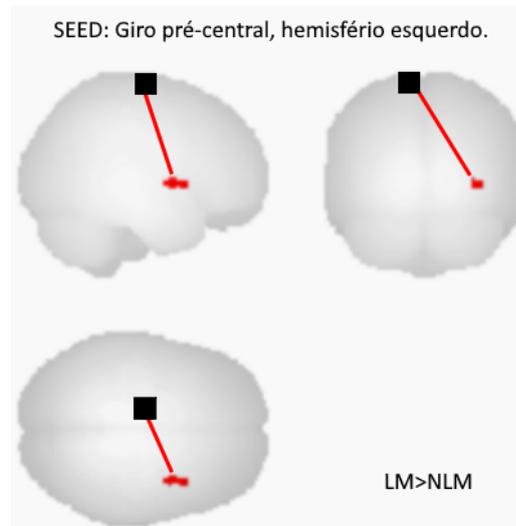
**Figura 37** - Conectividade fortalecida de GPreCd para GPreCd + GPosCd.



Fonte: a autora.

Outro resultado significativo foi observado entre o GPreCe (SEED) e um cluster de 64 voxels (área cortical de 576 mm<sup>3</sup>) localizado no hemisfério direito do córtex insular, com efeito de tamanho 5,50 e significância de 0,039335. A Figura 38 mostra esse resultado e, neste caso, o contraste foi LM>NLM, contrastando o efeito em indivíduos do grupo LM com os do grupo NLM.

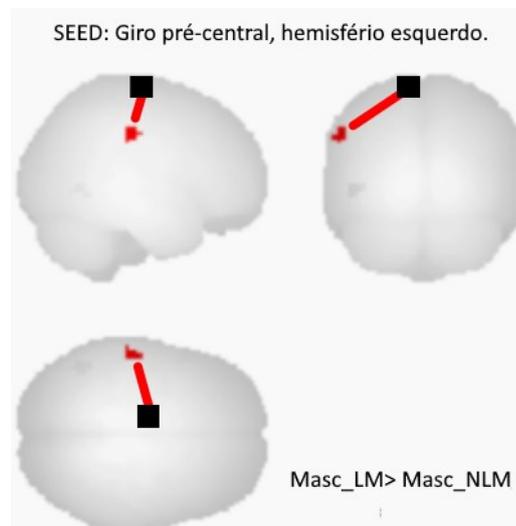
**Figura 38** - Conectividade fortalecida de GPreCe para o córtex insular no hemisfério direito.



Fonte: a autora.

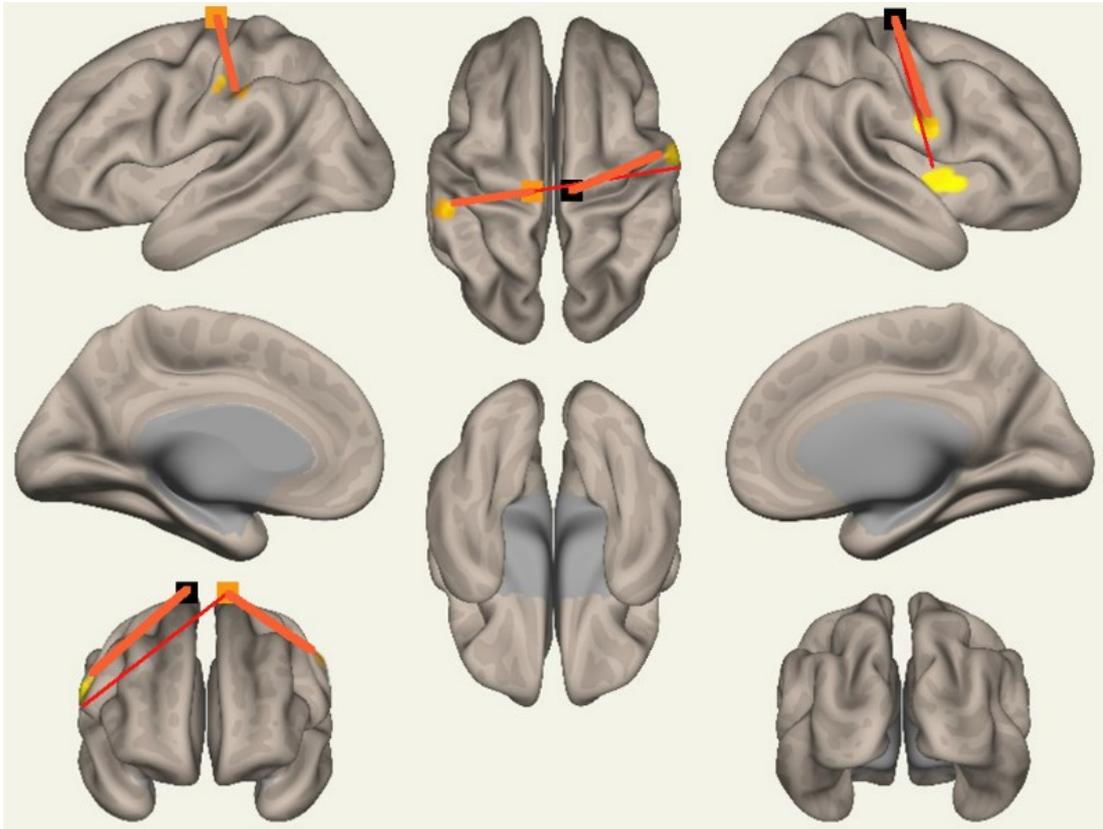
O último resultado encontrado para a tarefa relativa à mão esquerda também foi com o GPreCe como SEED. A Figura 39 mostra o aumento da conectividade entre esta região e um cluster de 53 voxels (região cortical de 477 mm<sup>3</sup>) localizado na vizinhança do Giro Supramarginal, divisão anterior, hemisfério esquerdo e Giro Pós-central esquerdo. Para esta conexão, observou-se um aumento de conectividade com efeito de tamanho 8,87 e valor de p-FDR de 0,005084. Neste caso o contraste foi Masc\_LM > Masc\_NLM.

**Figura 39** - Conectividade fortalecida do GPreCe para o Giro Supramarginal, divisão anterior Esquerda + GPosCe.



Fonte: a autora.

**Figura 40** - Resumo das conectividades alteradas (todas reforçadas) encontradas para a tarefa de extensão e flexão dos dedos da mão esquerda.



Fonte: a autora.

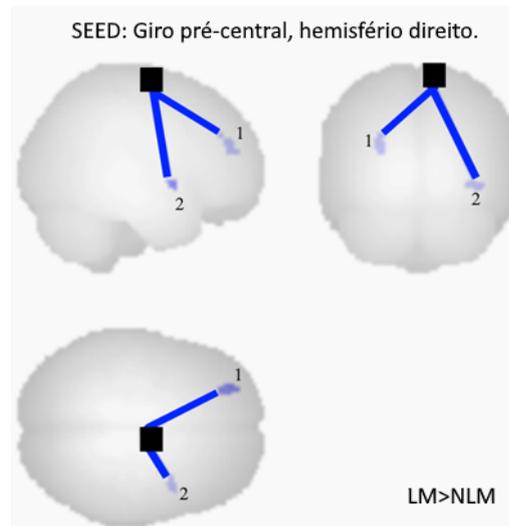
A Figura 40 ilustra todas as conexões alteradas quando avaliada a tarefa para a mão esquerda. O quadrado preto ilustra a SEED GPreC hemisfério direito e o laranja indica o GPreC hemisfério esquerdo. As linhas vermelhas indicam o contraste LM>NLM e linhas laranja indicam o contraste Masc\_LM>Masc\_NLM.

### 7.7 Diferenças de Conectividade para a Tarefa do Tornozelo Direito

A análise da conectividade da tarefa de flexão e extensão do tornozelo direito resultou em 4 (quatro) clusters diferentes, todos com conectividades enfraquecidas em relação à região SEED considerada. Desses clusters, 2 (dois) apresentaram conexão enfraquecida com a SEED GPreCd e estão ilustrados na Figura 41, na qual se observa o cluster 1 localizado no hemisfério esquerdo do PF, com 84 voxels (756 mm<sup>3</sup> de área cortical), um efeito de tamanho -8,35 e um valor de p-FDR de 0,003662. O cluster 2 tem 387 mm<sup>3</sup> de área cortical funcional (43 voxels), um efeito de tamanho -9,35 com significância p-FDR equivalente a 0,049653 e está no

hemisfério direito do córtex insular. Ambos os clusters foram gerados considerando o contraste LM>NLM.

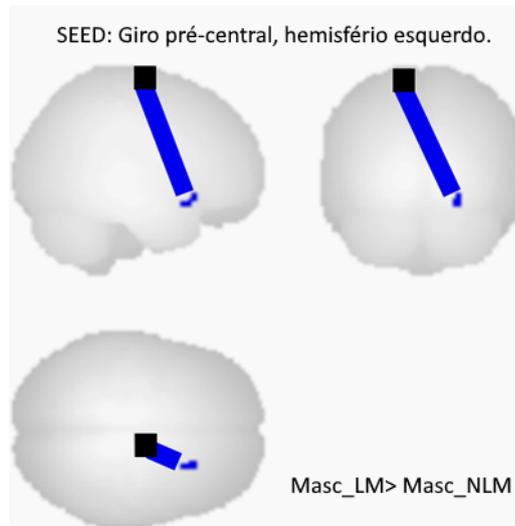
**Figura 41** - Conectividade enfraquecida de GPreCd para o Pólo Frontal Esquerdo (cluster 1) e Córtex Insular Direito (cluster 2).



Fonte: a autora.

A Figura 42 exibe os resultados obtidos usando o GPreCe como SEED com um contraste Masc\_LM>Masc\_NLM. O cluster que apresentou conectividade funcional enfraquecida em relação à SEED está no hemisfério direito do Córtex Orbital Frontal (COF), tem efeito de tamanho -22,17, o maior deste estudo, é composto por 34 voxels (306 mm<sup>3</sup> de área cortical) e valor de p-FDR de 0,013003.

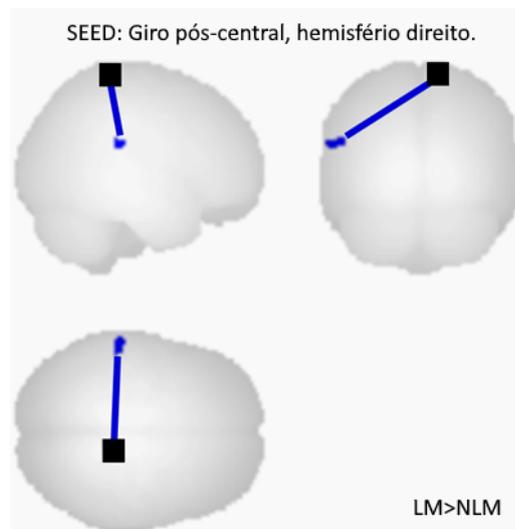
**Figura 42** - Conectividade enfraquecida de GPreCe para o córtex orbital frontal direito.



Fonte: a autora.

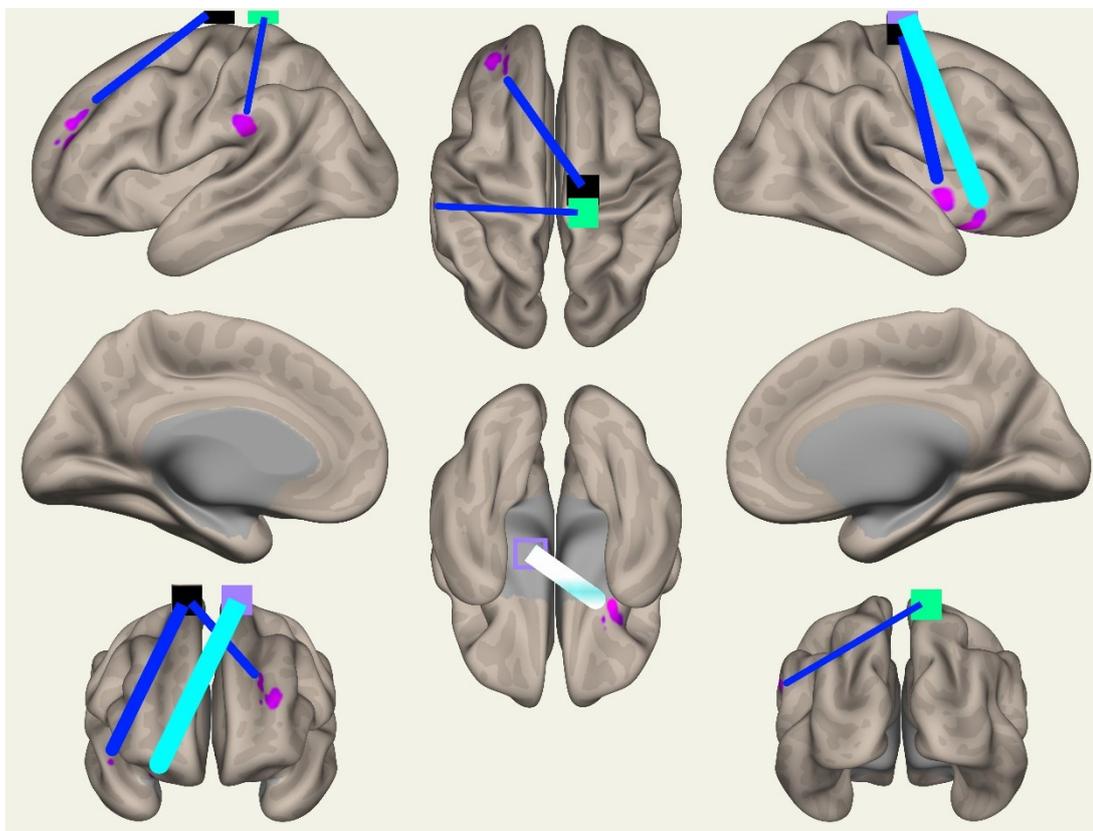
A Figura 43 mostra o último resultado de conectividade significativamente alterada para a tarefa relativa ao tornozelo direito, através da qual percebe-se um enfraquecimento na conexão entre o GPosCd (SEED) e um cluster no hemisfério esquerdo do Opérculo Parietal (OP). Este cluster tem um tamanho de 50 voxels, correspondendo a 450 mm<sup>3</sup> de área cortical, com um efeito de tamanho -7,54 e uma significância de 0,030881 (p-FDR). O contraste usado neste resultado foi LM> NLM.

**Figura 43** - Conectividade enfraquecida de GPosCd para o hemisfério esquerdo do Opérculo Parietal.



Fonte: a autora.

**Figura 44** - Resumo das conectividades alteradas (todas enfraquecidas) encontradas para a atividade de extensão e flexão do tornozelo direito.



Fonte: a autora.

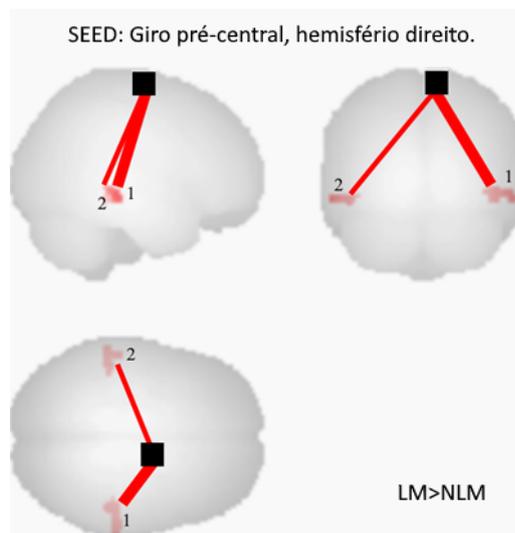
A Figura 44 ilustra todas as conexões alteradas quando avaliada a tarefa de dorsiflexão plantar do tornozelo direito. O quadrado preto ilustra a SEED GPreC hemisfério direito, o verde indica o GPosC hemisfério direito e o lilás indica a SEED GPreC hemisfério esquerdo. A linha azul escura indica o contraste LM>NLM e azul claro indica o contraste Masc\_LM>Masc\_NLM.

## 7.8 Diferenças de Conectividade para a Tarefa do Tornozelo Esquerdo

Para esta última tarefa de dorsiflexão do tornozelo esquerdo, considerando todas as 6 (seis) regiões SEED e 2 (dois) contrastes, foram encontrados 4 clusters cuja conectividade com a SEED considerada se alterou significativamente, todos utilizando o contraste LM>NLM. Desses clusters, 2 (dois) apresentaram conectividade aumentada com a SEED GPreCd, como apresentado na Figura 45. O cluster 1 está na divisão posterior do Giro Temporal Médio (GTM), hemisfério direito, tem uma significância de 0,000161 e um efeito de tamanho 12,86. É composto por 161 voxels, representando 1449 mm<sup>3</sup> de área cortical, sendo o maior deste estudo.

O cluster 2 está na divisão posterior do GTM, hemisfério esquerdo, tem um efeito de tamanho 5,71; 94 voxels (846 mm<sup>3</sup> de área cortical) e um valor de p-FDR de 0,003869.

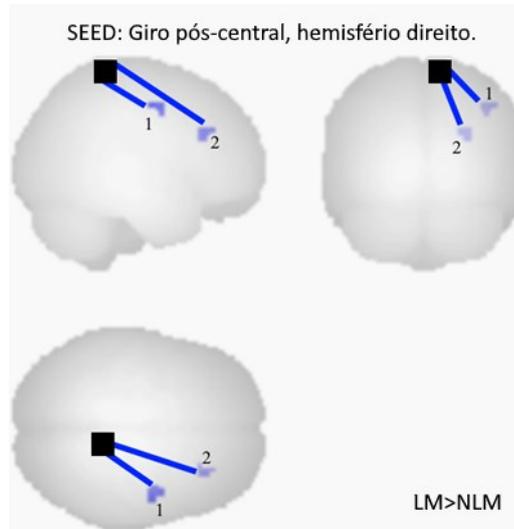
**Figura 45** - Conectividade reforçada do GPreCd À divisão posterior do Giro Temporal Médio, hemisfério direito (cluster 1) e divisão posterior do Giro Temporal Médio, hemisfério esquerdo (cluster 2).



Fonte: a autora.

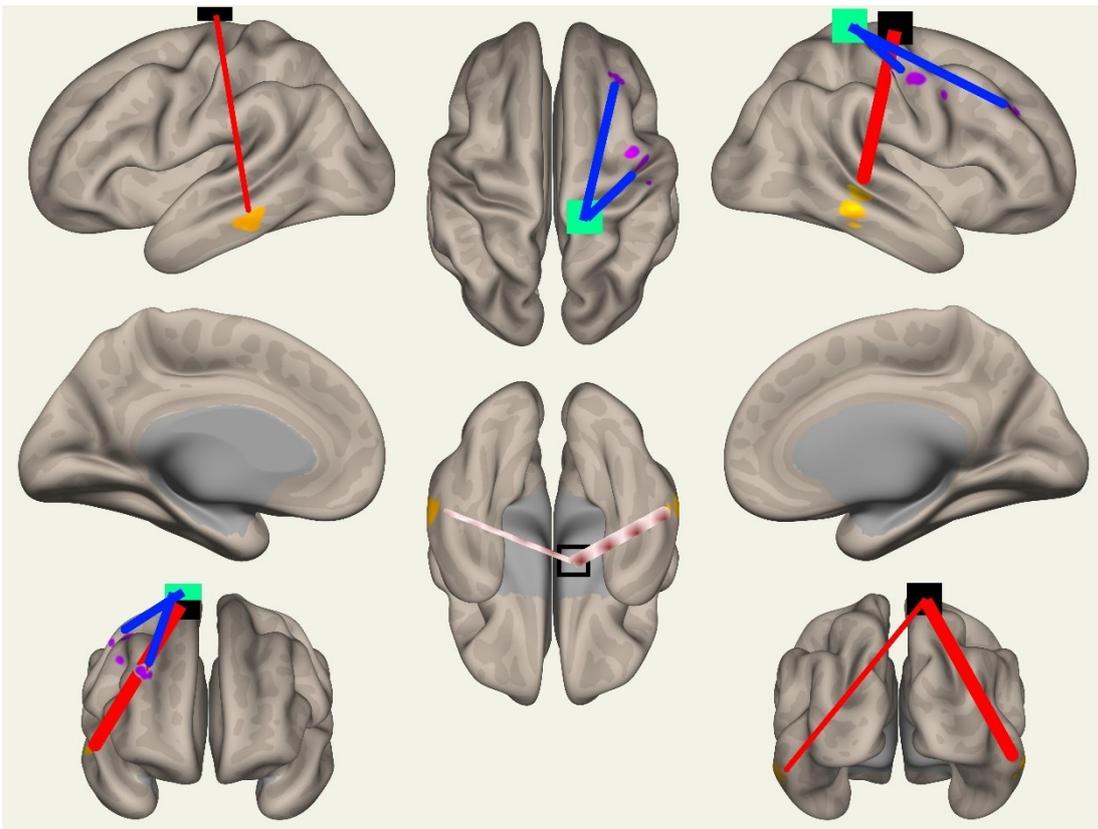
Os outros 2 (dois) clusters cuja conectividade se alterou significativamente apresentaram conexão enfraquecida com a SEED GPosCd e estão apresentados na Figura 46. O cluster 1 está no hemisfério direito do GPreC, tem uma extensão de 68 voxels (612 mm<sup>3</sup> de área cortical), um efeito de tamanho -7,36 e uma significância de p-FDR de 0,029953. O cluster 2 tem 468 mm<sup>3</sup> de área cortical funcional (52 voxels), um efeito de tamanho -7,11 e valor de p-FDR de 0,047618, estando no hemisfério direito do Giro Frontal Médio (GFM).

**Figura 46** - Conectividade enfraquecida do GPosCd ao GPreCd (cluster 1) e Giro Frontal Médio, hemisfério direito (cluster 2).



Fonte: a autora.

**Figura 47** - Resumo das conectividades alteradas (2 fortalecidas e 2 enfraquecidas) encontradas para a atividade de extensão e flexão do tornozelo esquerdo.



Fonte: a autora.

A Figura 47 ilustra todas as conexões alteradas quando avaliada a tarefa para a mão esquerda. O quadrado preto ilustra a SEED GPreC hemisfério direito e o verde indica o GPosC

hemisfério direito. A linha vermelha indica o contraste LM>NLM e linha laranja indica o contraste Masc\_LM>Masc\_NLM, para as conexões que foram **fortalecidas**. A linha azul escura indica o contraste LM>NLM e azul claro indica o contraste Masc\_LM>Masc\_NLM, para as conexões que foram **enfraquecidas**.

## 7.9 Síntese dos Resultados

Ao todo, foram observados 12 (doze) aglomerados (clusters) cujas conectividades em relação à semente (SEED) foram significativamente alteradas, sendo 6 (seis) conexões enfraquecidas e 6 (seis) reforçadas. Desses clusters 4 (quatro) referenciavam-se à tarefa de estender e flexionar os dedos das mãos (1 para a mão direita e 3 para a esquerda) e 8 (oito) foram relativos à tarefa de estender e flexionar os tornozelos (4 para o tornozelo direito e 4 para o esquerdo). Os clusters de conectividade alterada encontraram-se em diversas regiões corticais, distribuídos nos córtices temporal, frontal e parietal, sendo este último predominante.

A fim de concentrar os resultados e facilitar seu entendimento, foram elaboradas duas tabelas, contendo informações em relação à tarefa considerada, regiões SEED e contrastes usados, localização e tamanhos dos clusters, e o tamanho de efeito e significância (p-FDR). A Tabela 5 resume os resultados para os membros superiores e a Tabela 6 sintetiza os resultados para os membros inferiores.

**Tabela 5** - Resumo de resultados para membros superiores.

Tarefa	SEED	Contraste	Localização do Cluster	Cluster (voxels)	Cluster (mm <sup>3</sup> )	Efeito	Valor p-FDR
MD	GPreCe	LM>NLM	GPosCe	83	747	7,34	0,014255
ME	GPreCd	MascLM> Masc_NLM	GPreCd + GPosCd	45	405	8,60	0,020850
ME	GPreCe	LM>NLM	CI direito	64	576	5,50	0,039335
ME	GPreCe	Masc_LM> Masc_NLM	GS esquerdo + GPosCe	53	477	8,87	0,005084

Fonte: A autora.

Legenda: MD = mão direita; ME = Mão esquerda; direito = hemisfério direito; esquerdo = hemisfério esquerdo.

**Tabela 6** - Resumo de resultados para membros inferiores.

Tarefa	SEED	Contraste	Localização do Cluster	Cluster (voxels)	Cluster (mm <sup>3</sup> )	Efeito	Valor p-FDR
TD	GPreCd	LM>NLM	PF esquerdo	84	756	-8,35	0,003662
TD	GPreCd	LM>NLM	CI direito	43	387	-9,35	0,049653
TD	GPreCe	Masc_LM>Masc_NLM	COF direito	34	306	-22,17	0,013003
TD	GPosCd	LM>NLM	OP esquerdo	50	450	-7,54	0,030881
TE	GPreCd	LM>NLM	GTM direito	161	1449	12,86	0,000161
TE	GPreCd	LM>NLM	GMT esquerdo	94	846	5,71	0,003869
TE	GPosCd	LM>NLM	GPreCd	68	612	-7,36	0,029953
TE	GPosCd	LM>NLM	GFM direito	52	468	-7,11	0,047618

Fonte: A autora.

Legenda: TD = tornozelo direito; TE = tornozelo esquerdo; direito = hemisfério direito; esquerdo = hemisfério esquerdo.

## 8 DISCUSSÃO

Os resultados dos experimentos mostraram que, após a LM, ocorrem mudanças plásticas em diferentes circuitos neurais de estruturas de ordem superior. O aumento da atividade neurotrófica, que atua na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento de células do sistema nervoso, pode ter contribuído para uma reorganização funcional em vários níveis do sistema nervoso central, incluindo as estruturas corticais observadas (NARDONE *et al.*, 2013).

Este estudo obteve dados novos e relevantes sobre a reorganização cortical após a LM. No entanto, algumas ponderações são necessárias. Em primeiro lugar, os grupos não puderam ser pareados por gênero, uma vez que o recrutamento de sujeitos para o grupo LM foi feito por conveniência e, portanto, a homogeneidade entre os grupos não foi possível. Houve prevalência de indivíduos com lesão medular do sexo masculino, o que corrobora com a estatística mundial (DEVIVO, 2012). A incidência de LM nos homens é quatro vezes maior que nas mulheres (NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER, 2013). Embora os resultados relativos aos grupos como um todo (contraste LM > NLM) devam ser pensados sob essa luz, tentou-se reduzir as limitações impostas por essa questão pareando-se os sujeitos do sexo masculino usando o contraste Masc\_LM > Masc\_NLM. Outro entrave resultante da amostragem por conveniência do grupo LM é a sua heterogeneidade em termos de idade e tempo após a lesão. As faixas etárias com maior registro de ocorrência da lesão espinhal nos homens são entre 20-29 anos e acima de 70 anos, nas mulheres a ocorrência é predominante na adolescência (15-19 anos) e a acima de 60 anos de idade (SMINKEY, 2013). O tempo pós-lesão variou de 1 a 14 anos. A maioria dos estudos envolvendo lesão medular encontra as dificuldades acima, conforme amplamente discutido na revisão feita por (MELO; MACEDO; SOARES, 2020). Porém, apesar desses obstáculos enfrentados, os voluntários com LM desta pesquisa apresentaram lesão em nível torácico, sendo, portanto, a amostra homogênea com relação ao nível da coluna vertebral afetada, feito que nem todos os estudos que recrutam indivíduos com LM foram capazes de alcançar.

O presente estudo explorou os padrões de reorganização funcional após a LM durante a execução de duas tarefas distintas, flexão e extensão dos dedos da mão e dorsiflexão plantar. Até onde se conhece, este é o primeiro estudo usando conectividade funcional (CF) em um protocolo baseado em tarefas com comando de execução motora, utilizando RMf, após LM para os membros afetados e não afetados. Os resultados encontrados nesta pesquisa corroboram a reorganização cortical após a LM e acrescentam um novo nível de compreensão sobre assunto tão importante.

A fim de facilitar a compreensão, o estudo foi separado em membros superiores (MS) e membros inferiores (MI), pois eram os não comprometidos e os deficientes para os sujeitos com LM, respectivamente.

Considerando os resultados encontrados nas imagens BOLD, percebe-se um aumento nas áreas ativas, conforme demonstrado em outros estudos revisados em (MELO; MACEDO; SOARES, 2020). Os sujeitos com LM apresentaram um aumento do volume de ativação (VOA) nos córtices motor primário (M1) e somatossensorial (S1), áreas motoras não primárias e parietais durante movimentos de extensão e flexão de dedos e tornozelos. Os resultados referentes ao VOA destacam a natureza plástica do cérebro adulto, demonstrando alterações na representação cortical dos membros comprometidos e não comprometidos.

Em relação aos resultados de MS demonstrados nas Figuras 29 e 30 observa-se um VOA aumentado para a mão esquerda em relação à direita, o que pode ser explicado pela lateralidade, por serem todos sujeitos destros, e pela maior coativação no hemisfério ipsilateral para o membro esquerdo, quando comparado com o direito. Os autores de (LI, A. *et al.*, 1996), em confirmação de estudos anteriores demonstraram que o hemisfério esquerdo é ativo nas tarefas motoras da mão esquerda, sendo a ativação do hemisfério ipsilateral menos pronunciada durante as tarefas feitas com a mão direita. As mãos desempenham um papel importante em nossas atividades de vida diária e têm uma variedade de movimentos complexos, portanto, sua representação cortical é maior do que a dada aos tornozelos e pés, conforme apresentado nas Figuras 31 e 32 para os membros no grupo controle (NLM). Comparando-se o VOA de membros superiores e inferiores para o grupo LM e controle, observou-se aumento da ativação de MS após a LM, em relação aos MI. Atribui-se o VOA aumentado ao papel ainda mais crucial que as mãos desempenham nas atividades diárias para pessoas incapazes de usar seus membros inferiores. Outros estudos (CHEN, X. *et al.*, 2016; CURT, 2002; NUDO; PLAUTZ; FROST, 2001; SABRE *et al.*, 2016) encontraram resultados similares. O aumento do volume de ativação para membros superiores está relacionado a reorganização topográfica funcional do córtex após a lesão medular. A mesma explicação pode ser estendida ao aumento de VOA de membros inferiores de indivíduos com LM comparados aos NLM. A reorganização topográfica funcional do córtex motor, possibilita que este pode ser modificado por uma variedade de situações, como lesão periférica ou central, estimulação elétrica e experiência comportamental (NUDO; PLAUTZ; FROST, 2001). A ativação da área occipital na imagem BOLD para o indivíduo NLM (tornozelo esquerdo) pode ser explicada devido ao fato de a tarefa ser apresentada de maneira visual e entendendo que a reorganização para o membro não dominante (todos os voluntários eram destros de membros superiores e inferiores) foi ainda maior. O estudo

realizado por DYONÍSIO (2019) utilizou a mesma base de dados (estruturais e funcionais dos voluntários) deste projeto e detectou mudança estrutural quando avaliados os cérebros dos indivíduos com lesão medular quando comparados aos indivíduos não lesionados, indicando que existem mudanças além de funcionais, também na composição cerebral (substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano).

A fim de se compreender melhor como essa reorganização topográfica impacta nas redes neurais responsáveis pela execução de um movimento voluntário após a LM, utilizou-se a CF.

A complexidade dos movimentos realizados pelas mãos e sua importância especialmente após a LM, pode também ser observada na Figura 33, em que a quantidade de clusters correlacionados ao córtex motor primário é maior do que na Figura 34, tanto para sujeitos lesionados quanto para não lesionados. Percebeu-se que grande parte da rede sensório-motora foi preservada para o grupo LM ao realizar uma atividade com a mão, uma vez que as áreas positivamente correlacionadas com a SEED GPreCe foram essencialmente as mesmas do grupo NLM. Na Figura 34, os vários pequenos aglomerados (clusters) dispersos entre as diferentes regiões são uma indicação da maior reorganização cortical para o LM quando se considera os membros inferiores. Comparando-se o grupo LM com o NLM, percebe-se essa reestruturação, pois a SEED GPreCe neste último grupo está diretamente correlacionada com outras regiões cerebrais motoras e sensoriais, o que não ocorreu para o grupo LM.

As correlações negativas ainda são um aspecto controverso nos estudos de conectividade funcional (PARENTE; COLOSIMO, 2020; QIAN *et al.*, 2018), especialmente quando neles se considera o design de tarefas (PARENTE; COLOSIMO, 2020), como é o caso desta pesquisa. Portanto, tais correlações serão interpretadas considerando-se o contexto da tarefa, grupo e os outros clusters manifestados no resultado. Para além dessas observações, neste estudo, a natureza positiva ou negativa da conexão indica a direção do contraste. Por exemplo, uma conexão de correlação negativa com o contraste LM>NLM indica uma redução da referida conexão ao comparar o efeito no grupo LM com o do grupo NLM e, se o contraste utilizado fosse NLM>LM, a correlação seria positiva. Feitas estas observações, a diminuição da conectividade com o Precuneus (Figura 33) para o grupo LM observada durante a execução da tarefa de flexão e extensão dos dedos da mão direita pode indicar uma redução na capacidade de processamento sensório-motor para este grupo, dado seu envolvimento nesse processamento (BORSOOK; MALEKI; BURSTEIN, 2015) e papel na orientação visual de movimentos de mão e para alcançar objetos (CAVANNA; TRIMBLE, 2006).

Há que se observar o fato de a conectividade funcional não permitir a inferência de causas e consequências, não podendo apontar a direção da conectividade entre as regiões correlacionadas. Portanto os termos “de” e “para” utilizados nesse trabalho para referência às conexões são meramente para evidenciar qual região é considerada SEED, não significando, necessariamente que alterações na SEED tiveram como consequência as alterações no cluster. Como dito inicialmente este estudo é inovador no uso de conectividade funcional em RMf empregando tarefas baseadas na execução motora (ATHANASIOU *et al.*, 2017), portanto a discussão terá foco no papel funcional das regiões anatômicas que apresentaram as conectividades significativamente alteradas com as regiões SEED e seu impacto na execução de movimentos voluntários, para além de ponderar os resultados frente a outras pesquisas.

Somando-se os resultados de volume de ativação das imagens BOLD aos de conectividade funcional geral dos grupos, percebe-se, durante a execução da tarefa, que não apenas a representação cortical topográfica do membro é alterada após a LM, mas também o fluxo de informações no córtex. Esses resultados sugerem a direção da reorganização cortical após a LM e para investigar melhor essas alterações, realizou-se análises de conectividade com outras áreas motoras e sensoriais, comparando-se estatisticamente os grupos, e foram encontrados resultados intrigantes.

Como este estudo gerou vários resultados com a região SEED localizada no hemisfério ipsilateral, refletir-se-á sobre seu papel nas tarefas motoras. Estudos anteriores confirmaram a coativação do hemisfério ipsilateral durante tarefas motoras e sensoriais (CHEN, R.; COHEN; HALLETT, 1997; LI, A. *et al.*, 1996; SINGH *et al.*, 1998), e pesquisas de (CHIOU *et al.*, 2013) demonstraram que a coativação do córtex motor primário (M1) ipsilateral é o resultado de interações intra e inter-hemisféricas, não apenas uma ativação colateral. Nessas investigações, a área ativada do córtex sensorio-motor contralateral foi significativamente maior do que a do córtex ipsilateral durante as tarefas, mas o papel demonstrado do hemisfério ipsilateral justifica nossa investigação no referido hemisfério.

Conforme observado nas figuras e tabelas, os membros superiores resultaram em 4 clusters cuja conectividade mudou significativamente com as SEEDs, enquanto os membros inferiores produziram 8. A diferença no número de clusters já demonstra o nível de reorganização cortical, principalmente considerando o fluxo de informação entre as regiões cerebrais ao flexionar e estender os tornozelos, que são os membros comprometidos no grupo LM.

Embora os membros superiores não sejam os lesionados, a conectividade funcional demonstrou alteração na atividade de recrutamento das regiões corticais para completar a tarefa.

A mão direita é o MS dominante para todos os sujeitos e apresentou uma conexão reforçada do GPreCe (SEED) para o hemisfério esquerdo do GPosC. O cluster cuja relação aumentada para o grupo LM, quando comparado ao NLM, de M1 a S1 no hemisfério contralateral ocorreu próximo à área da língua, indicando maior engajamento desta região cortical, explicada por uma reorganização topográfica no córtex somatossensorial primário, causada pelo aumento do VOA.

A tarefa da mão esquerda resultou em 3 clusters cuja conectividade aumentou, todos eles menores que o cluster da tarefa da mão direita, e 1 comparando todos os sujeitos entre os grupos (LM>NLM). Uma vez que os grupos LM e NLM não puderam ser pareados por gênero, foram realizadas comparações pareando os indivíduos do sexo masculino e detalhados os resultados. Examinando os grupos completos (LM>NLM), verifica-se uma conexão aumentada de M1 (hemisfério ipsilateral) ao córtex insular, implicado em uma enorme variedade de funções que vão desde o processamento sensorial ao controle autonômico e motor (GOGOLLA, 2017), o que pode indicar um aumento neste processamento para o grupo LM. Os resultados gerados usando o contraste Masc\_LM> Masc\_NLM da SEED GPreCd (hemisfério contralateral à tarefa) para os córtices motor e somatossensorial primários (M1 e S1, respectivamente) são semelhantes ao encontrado para a mão direita e podem indicar um nível de reorganização topográfica, como anteriormente. A última conexão significativamente aumentada para a tarefa relativa à mão esquerda é do M1 (no hemisfério ipsilateral) para o Giro Supramarginal (GS). O GS é parte do córtex de associação somatossensorial, está intrinsecamente relacionado à propriocepção, interpretando informações sensoriais táteis, bem como percebendo o espaço e localização dos membros, também se relacionando ao processamento espacial de estímulos ao redor da mão (BEN-SHABAT *et al.*, 2015). No contexto deste estudo, tal correlação positiva pode ser interpretada como fruto de uma propriocepção aumentada no grupo LM em relação ao NLM. Importante ressaltar que a conexão reduzida com o Precuneus (Figura 33) quando as conexões foram avaliadas **durante** a execução da tarefa não foram encontradas quando o contraste TAREFA>REPOUSO foi adicionado (Figuras 35 a 40), portanto quando avaliadas as **diferenças** entre a tarefa e repouso a redução na capacidade de processamento sensório-motor não foi verificada. Esse resultado pode indicar que o diferencial de nosso estudo, avaliando as diferenças a execução de movimentos entre os grupos e entre as tarefas, pode ser importante ao se planejar protocolos de reabilitação e Interfaces Cérebro-Máquina.

Os resultados apresentados quando a tarefa era a dorsiflexão plantar (membros inferiores) demonstraram o maior nível de reorganização cortical para o grupo LM, o que é

compreensível considerando-se que os membros inferiores eram os afetados. Para esta tarefa foram observados 8 clusters cuja conectividade mudou significativamente em relação às regiões SEED, sendo que apresentaram o maior tamanho (1449 mm<sup>3</sup> de área cortical), significância (p-FDR = 0,000161), ambos para o tornozelo esquerdo e tamanho do efeito (-22,17), para o tornozelo direito). Esses números reforçam que o nível de reorganização cortical, apresentado através da conectividade funcional, é maior para o grupo LM considerando-se os MI. Os clusters derivados dessas análises de conectividade geralmente relacionaram-se à cognição, associação e integração, além da função sensório-motora, conforme observado na Figura 41 para o tornozelo direito. Pesquisadores demonstraram que o Pólo Frontal (PF) está conectado ao córtex de associação sensorial de ordem superior, com partes causalmente ligadas ao córtex sensorial posterior (ORR; SMOLKER; BANICH, 2015). A ínsula foi descrita como um centro que liga sistemas cerebrais em grande escala, recebendo sinais sensoriais de dentro do corpo e do ambiente, reconhecendo uma determinada entrada sensorial ou conjunto de estímulos e, como mencionado, tem sido implicada no controle motor (GOGOLLA, 2017). Assim, a conectividade diminuída apresentada da SEED GPreCd ao Córtex Insular (CI) e Pólo Frontal (PF) ao comparar os grupos LM e NLM pode ser devido a uma redução na associação sensorial e processamento para o primeiro grupo. A correlação negativa de M1, no hemisfério contralateral do membro acionado pela tarefa, para o hemisfério direito do córtex orbital frontal (COF) em indivíduos do sexo masculino pode indicar uma disfunção na integração sensorial para os indivíduos do sexo masculino com LM. O COF recebe informações dos cinco sentidos (visão, olfato, paladar, audição e tato) e, em termos de conectividade neuroanatômica, integra informações sensoriais e viscerais motoras para modular o comportamento (KRINGELBACH, 2005). Conectividade reduzida entre S1 no hemisfério ipsilateral e o córtex somatossensorial secundário (operculum parietal) no hemisfério contralateral pode expandir o resultado anterior, indicando uma anomalia na integração sensorial para além dos indivíduos do sexo masculino, sendo também para todo o grupo de indivíduos com LM.

O estudo de (PAPEO; AGOSTINI; LINGNAU, 2019) implicou o Giro Temporal Médio, divisão posterior, no processamento e significância para pantomimas (expressão através de mímica como, por exemplo, beber de um copo, tocar guitarra) e gestos como acenar a mão e o afirmativo com o polegar (“joinha”, como conhecido popularmente). A conectividade aumentada entre M1 no hemisfério contralateral e ambos Giro Temporal Médio, divisão posterior, hemisférios direito e esquerdo enquanto há dorsiflexão do tornozelo esquerdo, pode ser explorada nesse contexto. A correlação positiva encontrada para o grupo LM pode indicar uma reorganização funcional no sentido de um aumento na capacidade individual de

compreender ações, gestos e símbolos, permitindo que a recuperação semântica seja moldada a fim de se adequar a uma tarefa ou contexto orientado para objetivo. Esta descoberta é particularmente interessante ao planejar o treinamento de sujeitos com LM em interfaces cérebro-máquina (ICM). Os resultados finais em nosso estudo, mostrados na Figura 46, apontam conectividades funcionais diminuídas entre S1 no hemisfério contralateral da tarefa e o GPreCd e Giro Frontal Médio (GFM), no hemisfério direito. A conexão reduzida com M1 indica uma rede sensório-motora enfraquecida, justificada pela própria condição de LM. A pesquisa de (JAPPEE *et al.*, 2015) sugere que o córtex frontal médio direito desempenha um papel na reorientação da atenção do controle da atenção de exógeno para o endógeno, portanto, o resultado com o GFM pode indicar o esforço do sujeito com LM em se concentrar para realizar a tarefa, diminuindo sua atenção em relação ao ambiente externo.

**Figura 48** - Resumo da discussão de resultados para as tarefas relacionadas aos membros superiores. MD – mão direita e ME – mão esquerda.

MEMBRO	RESULTADO E DISCUSSÃO
MD	Geral. De PreCe para S1 no hemisfério contralateral - reorganização topográfica no córtex somatosensorial primário - > aumento do VOA. <b>Reforço</b> rede sensório-motora.
ME	Masculino. De GPreCd para GPreCd e GPosCd. Reorganização topográfica no córtex somatosensorial primário, causada pelo aumento do VOA. <b>Reforço</b> rede sensório-motora.
ME	Masculino. De GPreCe para GS e GPosCe. BEN-SHABAT <i>et al.</i> (2015): GS - córtex de associação somatosensorial. Propriocepção, interpreta informações sensoriais táteis, percebe espaço e localização dos membros, processamento espacial de estímulos ao redor da mão. <b>Reforço</b> rede sensório-motora.
ME	Geral. De GPreCe para Córtex Insular. GOGOLLA (2017): interligação sistemas cerebrais. Recebe sinais sensoriais de dentro do corpo e do ambiente, reconhece entrada sensorial ou conjunto de estímulos <b>Aumento</b> processamento sensorial e controle autonômico e motor.

Fonte: a autora.

**Figura 49** - Resumo da discussão de resultados para as tarefas relacionadas aos membros inferiores. TD – tornozelo direito e TE – tornozelo esquerdo.

MEMBRO	RESULTADO E DISCUSSÃO
TD	Geral. De PreCd para PF. PF - conectado ao córtex de associação sensorial ordem superior e córtex sensorial posterior. <b>Enfraquecimento</b> rede sensório-motora.
TD	Geral. De PreCd para ínsula. Processamento sensorial ao controle autonômico e motor. Resultado contrário da mão esquerda. <b>Enfraquecimento</b> processamento sensorial e controle autonômico e motor.
TD	Masculino. De GPreCe para COF. KRINGELBACH (2005): cinco sentidos e integra informações sensoriais e viscerais motoras para modular o comportamento. <b>Enfraquecimento</b> na integração sensorial e rede sensório-motora.
TD	Geral. De GPosCd para Opérculo Parietal (S2). <b>Enfraquecimento</b> na integração sensorial além dos indivíduos do sexo masculino.
TE	Geral. De GPreCd para GTM d. PAPEO; AGOSTINI; LINGNAU (2019): divisão posterior - pantomimas e gestos. <b>Aumento</b> na capacidade de compreender ações, gestos e símbolos -> tarefa ou contexto orientado para objetivo. Interfaces cérebro-máquina (ICM).
TE	Geral. De GPreCd para GTM e. Idem anterior a justificativa.
TE	Geral. De GposC d para GPreCd. <b>Enfraquecimento</b> da rede sensório-motora.
TE	Geral. de GPosCd para GFM d. JAPEE et al. (2015): reorientação da atenção do controle da atenção de exógeno para o endógeno -> concentrar para realizar a tarefa, diminuindo sua atenção em relação ao ambiente externo.

Fonte: a autora.

As Figuras 48 e 49 mostram um resumo dos resultados encontrados e das discussões relacionadas a fim de auxiliar no entendimento das implicações deste estudo.

Importante destacar as 2 (duas) alterações da conectividade funcional entre o M1 no hemisfério contralateral em relação ao membro que executa a tarefa ao CI (córtex insular). Quando analisado para a membros superiores, há um aumento na conexão, indicando aumento do processamento sensorial ao controle autonômico e motor para indivíduos com lesão medular, em relação a tais membros. Já considerando os membros inferiores, o resultado foi de diminuição desse processamento. Outros resultados gerados nesta pesquisa, ainda que em diferentes áreas corticais, tiveram entendimento semelhante e corroboram que, após a LM, há uma reorganização cortical em direção à disfunção das redes de associação e processamento sensorial e controle motor, considerando-se os membros inferiores.

Interessante notar a ausência de resultados estatisticamente significativos quando a região SEED considerada foi a Área Motora Suplementar (AMS). A carência de resultados com essa SEED pode significar preservação na rede de planejamento motor para os indivíduos com LM e impactar no planejamento e na elaboração de projetos de ICM.

Conforme mencionado anteriormente, até onde sabe-se este é um estudo pioneiro, e, portanto, devido a diferenças relacionadas à metodologia, comparações com achados de outras

pesquisas em nível de detalhes torna-se impraticável. Porém, em nível macro, é interessante considerar os resultados da comunidade acadêmica, pois corroboram os achados dessa pesquisa.

Assim como alguns resultados deste estudo (para tarefa do tornozelo direito, por exemplo), pesquisadores de (PAN *et al.*, 2017) encontraram conectividade funcional intra e inter-hemisférica em áreas do cérebro sensório-motoras diminuídas em indivíduos com LM em comparação com indivíduos NLM.

Os estudos de (ONI-ORISAN *et al.*, 2016) definiram M1 e S1 bilateralmente como regiões SEED e mediram alterações significativas da rede sensório-motora. M1 e S1 mostraram diminuição da CF entre si e outras regiões sensório-motoras corticais adjacentes, tanto no mesmo hemisfério quanto entre eles. Os autores sugeriram que os resultados de seu estudo são os efeitos da plasticidade neural inerente e da reorganização dinâmica após uma LM. Durante as fases crônicas da LM completa, (ONI-ORISAN *et al.*, 2016) encontraram uma diminuição geral na CF, retratando a interrupção contínua das vias eferentes e aferentes. Embora nenhuma conclusão clara possa ser tirada ainda, há indicações de que a interrupção das vias recíprocas pode causar uma reorganização mal adaptativa das redes cerebrais funcionais (ATHANASIOU *et al.*, 2017). Dos 12 (doze) clusters tidos como resultados no presente estudo, 6 (seis) apresentaram correlação negativa, ou seja, conectividade reduzida para os indivíduos com LM, em sua maioria quando considerados membros inferiores (lesionados), nos quais também foram observados maiores efeitos e significância. Observando-se também que a maioria dos componentes do grupo LM têm mais de 4 (quatro) anos de lesão, os frutos deste trabalho corroboram os resultados de (ONI-ORISAN *et al.*, 2016) e sustentam o raciocínio de (ATHANASIOU *et al.*, 2017). No estudo de (MIN, Y.-S. *et al.*, 2015) os autores também notaram que componentes sensoriais da rede apresentaram diminuição da CF ao se comparar sujeitos com lesão medular a controles saudáveis. Este achado foi atribuído a uma falta de tentativa de rede para compensar os déficits sensoriais (um efeito mal adaptativo dos componentes aferentes).

No estudo de (LI, X. *et al.*, 2019) foi observada diminuição significativa da conectividade entre o córtex sensório-motor primário esquerdo e o giro frontal e o córtex orbital frontal e concluíram que estas áreas podem participar da regulação da função sensório-motora por meio de algumas formas indiretas. O estudo apresentado neste trabalho teve resultados e conclusões similares para a tarefa de dorsiflexão do tornozelo direito.

Os resultados de (LI, X. *et al.*, 2019) sugeriram que as áreas funcionais do cérebro relacionadas ao processamento cognitivo desempenham um papel importante na disfunção sensório-motora por meio da CF com áreas sensório-motoras e podem ter um potencial efeito

de orientação na reabilitação da disfunção sensório-motora após a LM, conclusões estas alinhadas às apresentadas na presente pesquisa.

Como resultados diferenciados dos estudos encontrados na literatura e que suportam o enfraquecimento da rede sensório-motora, nosso estudo encontrou **fortalecimento** dessa mesma rede quando avaliados os membros superiores. Esse resultado pode ser fruto do protocolo e metodologia de avaliação utilizados de execução de movimentos e comparação entre grupos (LM e NLM) bem como entre estados (TAREFA e REPOUSO), únicos de nosso estudo. Resultados esses inovadores que podem ser utilizados futuramente como possíveis marcadores para indivíduos com LM e para protocolos de reabilitação, bem como para o planejamento de ICM e de equipamentos que auxiliem na reabilitação bem como na reinserção desses indivíduos na sociedade e mercado de trabalho.

Tradicionalmente, o tratamento da LM é frustrante e sem esperança devido às opções terapêuticas limitadas. No entanto, a exploração da relação complexa entre alterações anatômicas relacionadas à LM e reorganização do córtex sensório-motor pode ser importante para o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos, que quantificam o impacto da LM sobre a integridade estrutural, prognóstico e ensaios clínicos para reparo da medula espinalh (ELLAWAY *et al.*, 2011).

A estimulação dos circuitos da medula espinalh juntamente com o retreinamento motor leva a uma função melhorada após lesão da medula espinalh em modelos animais e humanos (MORITZ, 2018). As intervenções com exercícios também têm a capacidade de promover a recuperação locomotora e a plasticidade em muitos níveis do sistema sensório-motor, tanto na medula espinalh quanto no cérebro (MOXON *et al.*, 2014), de fato, estudos eletrofisiológicos indicaram que o estado da medula espinalh e o estado do cérebro estão intimamente ligados. O estudo de (DONATI *et al.*, 2016) foi capaz de melhorar a capacidade de pacientes com LM crônica de perceber sensações somáticas e exercer controle motor voluntário abaixo do local original da lesão, após um ano de treinamento com uma interface cérebro-máquina, e indivíduos puderam ser reclassificados de ASIA A para C.

O estudo publicado por (MOXON *et al.*, 2014) questiona a natureza da reorganização cortical após LM se as reestruturações são "boas" ou "ruins" para a recuperação, reabilitação e quais suas consequências clínicas. Os resultados do presente trabalho apresentaram uma reorganização topográfica em direção a um enfraquecimento da rede sensoriomotora, com diminuição da propriocepção, controle autônomo e motor, associação sensorial, integração e processamento, considerando-se especialmente os membros lesionados. Mas também foi descrita uma reorganização funcional em direção à preservação na rede de planejamento motor

e um aumento da capacidade do indivíduo de compreender o ambiente e moldá-lo para se adequar a uma tarefa orientada a um objetivo, focalizando sua atenção no desempenho da tarefa. Portanto, demonstrou-se ambivalência na reorganização cortical após a lesão medular, limitando os processos de interpretação e associação dos estímulos sensoriais e motores, embora contribuindo para aumentar as possibilidades do indivíduo com LM em termos de reabilitação.

## 9 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

A utilização da conectividade funcional para avaliar a reorganização cortical em indivíduos, após a lesão medular utilizando imagens de RMf é relativamente nova, com pesquisas mais relevantes datando por volta de 2014 (ATHANASIOU *et al.*, 2017).

Como dito ao longo deste trabalho, até onde sabemos, esta pesquisa é pioneira, abordando a conectividade funcional através de ressonância magnética funcional baseada em tarefas e, nesse contexto, contribuiu com resultados inéditos para um campo no qual ainda se tem muito a explorar. Espera-se que tais resultados, em conjunto com os de outras pesquisas, auxiliem não apenas a compreender a reorganização cortical após a lesão medular, mas também possibilitem que a reclassificação de escala ASIA de indivíduos, a melhora na sua qualidade de vida e independência para exercer as atividades de vida diária sejam algo tangível e corriqueiro.

Como resultados deste trabalho foram observados 12 (doze) clusters cujas conectividades em relação à semente foram significativamente alteradas, ao compararmos os grupos LM e NLM, sendo 6 (seis) conexões enfraquecidas e 6 (seis) reforçadas, distribuídos, principalmente, nos córtices temporal, frontal e parietal, sendo este último predominante. Avaliando-se individualmente estes clusters, concluiu-se que há enfraquecimento da rede sensoriomotora e preservação da rede de planejamento motor para os indivíduos com lesão medular, quando comparados aos indivíduos controle. Ainda em relação aos clusters de resultado, 4 (quatro) referem-se aos membros superiores, enquanto 8 (oito) são resultados de membros inferiores, afetados pela lesão. Portanto, estes resultados demonstram que, comparando indivíduos com e sem lesão medular durante uma tarefa cujo comando de **execução** motora, há uma reorganização cortical maior quando se considera os membros comprometidos (membros inferiores) em relação aos não comprometidos pela lesão (membros superiores).

Em síntese, em relação às hipóteses iniciais deste trabalho, podemos apontar que:

- Foram **verificadas** as diferenças relevantes em relação à FC após a LM, especialmente nos córtices motor e somatossensorial, tanto na força quanto no número de regiões do cérebro funcionalmente conectadas.
- Ao somar-se os resultados de nosso trabalho com pesquisas afins **corroborou-se** a hipótese de que, após a LM e ao longo do tempo de lesão, as conectividades dentro da rede somatossensorial diminuíram, considerando-se os membros lesionados. Para os membros superiores (não lesionados), houve aumento nas conexões somatossensoriais, portanto para eles a hipótese foi **refutada**. Não foi

possível confirmar a hipótese de aumento da conectividade dos componentes sensoriomotores com regiões de integração de ordem superior, uma vez que o comportamento da conectividade cortical variou significativamente conforme a tarefa executada pelo indivíduo e a região SEED considerada.

## 9.1 Trabalhos Futuros

Como dito previamente a utilização da conectividade funcional para avaliar indivíduos com lesão medular utilizando imagens de RMf é relativamente nova, portanto, há muito o que se explorar. A base de dados desta pesquisa é sólida e extensa, contendo não apenas paradigmas de execução de movimento, mas também de imaginação e tentativa de movimentos, que ainda são controversos na literatura. Portanto nesta base de dados estão contidas algumas possibilidades:

1. Avaliar a conectividade funcional de cada voluntário e investigar mais detalhadamente os impactos relacionados ao tempo de lesão e idade do indivíduo, por exemplo.
2. Expandir a avaliação de conectividade para outras técnicas de conectividade funcional (análise de entropia e Redes Bayesianas), bem como de conectividade efetiva a fim de se gerar um modelo de causalidade para as diferenças nas conexões, explicitando a influência que uma região exerce sobre a outra.
3. Repetir a metodologia deste trabalho em conjunto com os itens 1 e 2 acima nas bases de dados de movimento imaginado e tentativa de movimento a fim de questionar seu uso por diversas pesquisas que envolvem indivíduos com lesão medular.

Como uma etapa posterior pode-se trabalhar a fim de parear os grupos deste estudo em termos de gênero e idade e ampliar os resultados desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- AHUJA, C. S. *et al.* Traumatic spinal cord injury. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 3, p. 1–21, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>
- ALEGRO, M. D. C.; JUNIOR, E. A.; LOPES, R. D. D. Segmentação computadorizada de tumores do encéfalo em imagens de ressonância magnética. **Einstein**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 158–163, 2012.
- ATHANASIOU, A. *et al.* A Systematic Review of Investigations into Functional Brain Connectivity Following Spinal Cord Injury. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 11, n. October, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00517>
- BALLESTEROS PLAZA, V. *et al.* Lesión de la médula espinal: actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. **Coluna/Columna**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 73–76, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1808-18512012000100014>
- BEAR, M. F. .; CONNORS, B. W. .; PARADISO, M. A. **Desvendando o Sistema Nervoso**. 4ª Ediçãoed. [S. l.]: Artmed, 2018.
- BECK, K. D. *et al.* Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment. **Brain**, [s. l.], v. 133, n. 2, p. 433–447, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awp322>
- BEN-SHABAT, E. *et al.* The right supramarginal gyrus is important for proprioception in healthy and stroke-affected participants: A functional MRI study. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 6, n. DEC, p. 1–14, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00248>
- BORSOOK, D.; MALEKI, N.; BURSTEIN, R. Migraine. *In*: **NEUROBIOLOGY OF BRAIN DISORDERS**. [S. l.]: Elsevier, 2015. p. 693–708. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00042-2>
- BOTERO ESPINOSA, L.; GÓMEZ, R. M.; CHAPARRO, O. Patogenia de la lesión medular y mecanismos de reparación inducidos por las células de la glía envolvente olfatoria. **Revista de Neurología**, [s. l.], v. 56, n. 10, p. 521, 2013. Available at: <https://doi.org/10.33588/rn.5610.2013109>
- CASTELLANOS, N. *et al.* Alteration and reorganization of functional networks: a new perspective in brain injury study. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 5, n. 90, p. 1–13, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00090>
- CAVANNA, A. E.; TRIMBLE, M. R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. **Brain**, [s. l.], v. 129, n. 3, p. 564–583, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>

- CHEN, Q. *et al.* Brain Gray Matter Atrophy after Spinal Cord Injury: A Voxel-Based Morphometry Study. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 11, n. 211, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00211>
- CHEN, R.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Role of the Ipsilateral Motor Cortex in Voluntary Movement. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, [s. l.], v. 24, n. 04, p. 284–291, 1997. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0317167100032947>
- CHEN, X. *et al.* Functional Preservation and Reorganization of Brain during Motor Imagery in Patients with Incomplete Spinal Cord Injury: A Pilot fMRI Study. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 10, n. February, p. 1–10, 2016. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00046>
- CHIOU, S.-Y. *et al.* Co-activation of primary motor cortex ipsilateral to muscles contracting in a unilateral motor task. **Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 124, n. 7, p. 1353–1363, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.001>
- CREWE, N. M. ; KRAUSE, J. S. **Spinal Cord Injury**. 3rd Edition. Athens, GA: Elliott & Fitzpatrick, Inc, 2009. ISSN 0022-4154.
- CURT, A. Changes of non-affected upper limb cortical representation in paraplegic patients as assessed by fMRI. **Brain**, [s. l.], v. 125, n. 11, p. 2567–2578, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awf250>
- DANGELO, J. G. .; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar . Rio de Janeiro: Atheneu, 3 ed., 2007.** 3ª Edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007.
- DEL BEL, E. A.; SILVA, C. A. da; MLADINIC, M. O trauma raquimedular. **Coluna/Columna**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 441–449, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1808-18512009000400017>
- DEPEURSINGE, A.; FAGEOT, J.; AL-KADI, O. S. **Fundamentals of texture processing for biomedical image analysis: A general definition and problem formulation**. 1. ed. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812133-7.00001-6>
- DEVIVO, M. J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. **Spinal Cord**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 365–372, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1038/sc.2011.178>
- DONATI, A. R. C. . *et al.* Long-term Training with a Brain-Machine Interface-Based Gait Protocol Induces Partial Neurological Recovery in Paraplegic Patients. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 79, n. 6, p. N13–N14, 2016. Available at:

<https://doi.org/10.1227/01.neu.0000508608.92059.64>

DONNELLY, D. J.; POPOVICH, P. G. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. **Experimental Neurology**, [s. l.], v. 209, n. 2, p. 378–388, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.009>

DUMONT, R. J. *et al.* Acute Spinal Cord Injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. **Clinical Neuropharmacology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 254–264, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1097/00002826-200109000-00002>

DVORAK, M. F. *et al.* The Influence of Time from Injury to Surgery on Motor Recovery and Length of Hospital Stay in Acute Traumatic Spinal Cord Injury: An Observational Canadian Cohort Study. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 645–654, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3632>

DYONÍSIO, G. **Investigação dos impactos da lesão medular traumática na estrutura neuroanatômica de áreas corticais sensoriomotoras**. 94 f. 2019. - Universidade Federal de Uberlândia, [s. l.], 2019. Available at: <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2563>

ELLAWAY, P. H. *et al.* Development of quantitative and sensitive assessments of physiological and functional outcome during recovery from spinal cord injury: A Clinical Initiative. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 84, n. 4–5, p. 343–357, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.08.007>

FEHLINGS, M. G. *et al.* Early versus Delayed Decompression for Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: Results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. e32037, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032037>

FERREIRA, F. G. M. .; NACIF, M. S. **MANUAL DE TÉCNICAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.

FITCH, M. T.; SILVER, J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. **Experimental Neurology**, [s. l.], v. 209, n. 2, p. 294–301, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.05.014>

FLEMING, J. C. *et al.* The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. **Brain**, [s. l.], v. 129, n. 12, p. 3249–3269, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awl296>

FRISTON, K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. **Brain Connectivity**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 13–36, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>

GERZANICH, V. *et al.* De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 185–191, 2009. Available at:

<https://doi.org/10.1038/nm.1899>

GLOVER, G. H. Overview of functional magnetic resonance imaging. **Neurosurgery Clinics of North America**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 133–139, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>

GOGOLLA, N. The insular cortex. **Current Biology**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. R580–R586, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010>

HACHEM, L. D.; AHUJA, C. S.; FEHLINGS, M. G. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. **Journal of Spinal Cord Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 665–675, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1329076>

HALL, J. E. ; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ª Ediçãoed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2011.

HAWASLI, A. H. *et al.* Spinal Cord Injury Disrupts Resting-State Networks in the Human Brain. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 864–873, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5212>

HOU, J. *et al.* Motor recovery at 6 months after admission is related to structural and functional reorganization of the spine and brain in patients with spinal cord injury. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 2195–2209, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.23163>

HOU, J. M. *et al.* Alterations of resting-state regional and network-level neural function after acute spinal cord injury. **Neuroscience**, [s. l.], v. 277, p. 446–454, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.045>

ILVESMÄKI, T. *et al.* Spinal cord injury induces widespread chronic changes in cerebral white matter. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 38, p. 3637–3647, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.23619>

JAHN, A. **Andy's Brain Book**. [S. l.], 2019. Available at: [https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/fMRI\\_Short\\_Course/fMRI\\_Appendices/Appendix\\_A\\_ClusterCorrection.html#appendix-a-clustercorrection](https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/fMRI_Short_Course/fMRI_Appendices/Appendix_A_ClusterCorrection.html#appendix-a-clustercorrection). Acesso em: 9 fev. 2021.

JAPEE, S. *et al.* A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. **Frontiers in Systems Neuroscience**, [s. l.], v. 9, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023>

JIANG, T. *et al.* Modulation of Functional Connectivity during the Resting State and the Motor Task. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 63–71, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.20012>

- JUG, M. *et al.* Neurological Recovery after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Is Superior if Surgical Decompression and Instrumented Fusion Are Performed within 8 Hours versus 8 to 24 Hours after Injury: A Single Center Experience. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 32, n. 18, p. 1385–1392, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3767>
- KALB, R. G.; STRITTMATTER, S. M. (org.). **Neurobiology of Spinal Cord Injury**. Totowa, NJ: Humana Press, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-200-5>
- KÄLL, L. B. *et al.* Adaptive motor cortex plasticity following grip reconstruction in individuals with tetraplegia. **Restorative Neurology and Neuroscience**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 73–82, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3233/RNN-170775>
- KANDEL, E. R. . *et al.* **Princípios de Neurociências**. 5ª Ediçãoed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014.
- KAUSHAL, M. *et al.* Evaluation of Whole-Brain Resting-State Functional Connectivity in Spinal Cord Injury: A Large-Scale Network Analysis Using Network-Based Statistic. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1278–1282, 2017a. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4649>
- KAUSHAL, M. *et al.* Large-scale network analysis of whole-brain resting-state functional connectivity in spinal cord injury: A comparative study. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1278–1282, 2017b. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4649>
- KRINGELBACH, M. L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 691–702, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn1747>
- LI, KAIMING; GUO, LEI; NIE, JINGXIN; GANG, LI; LIU, T. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 131–139, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2008.10.011>.Review
- LI, A. *et al.* Ipsilateral hemisphere activation during motor and sensory tasks. **American Journal of Neuroradiology**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 651–655, 1996.
- LI, X. *et al.* Inconsistency between cortical reorganization and functional connectivity alteration in the sensorimotor cortex following incomplete cervical spinal cord injury. **Brain Imaging and Behavior**, [s. l.], 2019. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00190-9>
- LUFKIN, R. B. **Manual De Ressonância Magnética**. 2ª Ediçãoed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- MAGALHÃES, A. C. **A Ressonância Magnética do sistema nervoso central**. São Paulo:

Atheneu, 1999.

MATLAB. **Matlab 2020**. Versão Version 9.8 (2020a). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2020.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009.

Available at: <https://doi.org/10.29384/rbfm.2009.v3.n1.p117-129>

MCDONALD, J. W.; BECKER, D.; HUETTNER, J. **Spinal Cord Injury**. 2nd Edition. [S. l.]: Elsevier Inc., 2013. v. 2 Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385942-6.00062-7>

MELO, M. C.; MACEDO, D. R.; SOARES, A. B. Divergent Findings in Brain Reorganization After Spinal Cord Injury: A Review. **Journal of Neuroimaging**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 410–427, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/jon.12711>

MEYER, R. A. *et al.* Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. *In*: WALL AND MELZACK'S TEXTBOOK OF PAIN. [S. l.]: Elsevier, 2006. p. 3–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/B0-443-07287-6/50006-0>

MIN, Y.-S. *et al.* Change of Brain Functional Connectivity in Patients With Spinal Cord Injury: Graph Theory Based Approach. **Annals of rehabilitation medicine**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 374–383, 2015. Available at: <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.3.374>

MIN, Y. S. *et al.* Alteration of Resting-State Brain Sensorimotor Connectivity following Spinal Cord Injury: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 32, n. 18, p. 1422–1427, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3661>

MINITAB. **Minitab**. [S. l.], 2019. Available at: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-a-general-linear-model/>. Acesso em: 9 fev. 2021.

MORITZ, C. T. Now is the Critical Time for Engineered Neuroplasticity. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 628–634, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0637-0>

MOXON, K. A. *et al.* Cortical reorganization after spinal cord injury: Always for good? **Neuroscience**, [s. l.], v. 283, p. 78–94, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.056>

NARDONE, R. *et al.* Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. **Brain Research**, [s. l.], v. 1504, p. 58–73, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.034>

NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER, ; Spinal Cord Injury Facts

- and Figures at a Glance. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 1–2, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1179/1079026813Z.000000000136>
- NETO, H. **Guia do Fisioterapeuta**. [S. l.], 2011. Available at: <http://fisioterapiahumberto.blogspot.com/2011/02/lesao-medular-traumatica-objetivos.html>. Acesso em: 6 fev. 2021.
- NETTER, F. H. **Atlas de Anatomia Humana**. 7ª Ediçãoed. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2018.
- NEVES, M. A. O. *et al.* Escalas clínicas e funcionais no gerenciamento de indivíduos com Lesões Traumáticas da Medula Espinhal. **Revista Neurociências**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 234–239, 1999. Available at: <https://doi.org/10.34024/rnc.2007.v15.8693>
- NIETO-CASTANON, A. **Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN**. [S. l.: s. n.], 2020. *E-book*.
- NOLTE, J. **The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy**. 6th edition. [S. l.]: Mosby, 2008.
- NORENBERG, M. D.; SMITH, J.; MARCILLO, A. The Pathology of Human Spinal Cord Injury: Defining the Problems. **Journal of Neurotrauma**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 429–440, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1089/089771504323004575>
- NUDO, R. J.; PLAUTZ, E. J.; FROST, S. B. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 1000–1019, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1002/mus.1104>
- NUNES, D. M. .; MORAIS, C. R. .; FERREIRA, C. G. FISIOPATOLOGIA DA LESÃO MEDULAR: UMA REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS EVOLUTIVOS DA DOENÇA. **Getec**, [s. l.], v. 6, n. 13, p. 87–103, 2017.
- OJO, J. O. *et al.* Disruption in Brain Phospholipid Content in a Humanized Tau Transgenic Model Following Repetitive Mild Traumatic Brain Injury. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 12, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00893>
- ONI-ORISAN, A. *et al.* Alterations in cortical sensorimotor connectivity following complete cervical spinal cord injury: A prospective resting-state fMRI study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1–13, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150351>
- ORR, J. M.; SMOLKER, H. R.; BANICH, M. T. Organization of the Human Frontal Pole Revealed by Large-Scale DTI-Based Connectivity: Implications for Control of Behavior. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. e0124797, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124797>
- PAN, Y. *et al.* Non-concomitant cortical structural and functional alterations in sensorimotor areas following incomplete spinal cord injury. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 12, n.

- 12, p. 2059–2066, 2017. Available at: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.221165>
- PAPEO, L.; AGOSTINI, B.; LINGNAU, A. The Large-Scale Organization of Gestures and Words in the Middle Temporal Gyrus. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 39, n. 30, p. 5966–5974, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2668-18.2019>
- PARENTE, F.; COLOSIMO, A. Functional connections between and within brain subnetworks under resting-state. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–13, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60406-7>
- PENNY, W. *et al.* **Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**. 1st Edition. [S. l.]: Academic Press, 2006.
- PROFYRIS, C. *et al.* Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 415–436, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.11.015>
- PYKETT, I. L. NMR Imaging in Medicine. **Scientific American**, [s. l.], v. 246, n. 5, p. 78–88, 1982. Available at: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0582-78>
- QIAN, J. *et al.* Positive Connectivity Predicts the Dynamic Intrinsic Topology of the Human Brain Network. **Frontiers in Systems Neuroscience**, [s. l.], v. 12, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00038>
- QUEIRÓS, G. de P. Análise Computacional de Imagens de Ressonância Magnética Funcional. **Paginas.Fe.Up.Pt**, [s. l.], p. 42, 2011. Available at: [http://paginas.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia\\_Gabriela\\_Queiros.pdf](http://paginas.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia_Gabriela_Queiros.pdf)
- ROGERS, B. P. . *et al.* Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by FMRI. **Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 1347–1357, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.12.017>.Two-stage
- SABRE, L. *et al.* Brain activation in the chronic phase of traumatic spinal cord injury. **Spinal Cord - Nature**, [s. l.], v. 54, p. 65–68, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/sc.2015.158>
- SAMADIKUCHAKSARAEI, A. An overview of tissue engineering approaches for management of spinal cord injuries. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 15, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-15>
- SANTIAGO, L. M. de M. *et al.* Aspectos sociodemográficos e clínicos de homens com lesão medular traumática em um centro urbano do nordeste brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 137–142, 2012. Available at: <https://doi.org/10.7322/abcs.v37i3.27>
- SCHOELLER, S. D. *et al.* **Abordagem multiprofissional em lesão medular: saúde, direito**

**e tecnologia.** Florianópolis: [s. n.], 2016.

SINGH, L. N. *et al.* Functional mr imaging of cortical activation of the cerebral hemispheres during motor tasks. **American Journal of Neuroradiology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 275–280, 1998.

SLICHTER, C. P. **Principles of Magnetic Resonance.** 3 Editioned. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1990. (Springer Series in Solid-State Sciences).v. 1 Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-09441-9>

SMINKEY, L. **WHO - World Health Organization.** [S. l.], 2013. Available at: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/spinal-cord-injury-20131202/en/>.

Acesso em: 15 fev. 2021.

SMITH, H.-J.; RANALLO, F. N. **A Non-Mathematical Approach to Basic Mri.** 1st Editioed. [S. l.]: Medical Physics Pub Corp, 1989.

SOUZA, É. P. D. S. . *et al.* Principais complicações do Traumatismo Raquimedular nos pacientes internados na unidade de neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal Major complications Spinal Trauma in patients in neurosurgery unit Base Hospital Distrito Federal RESUMO. **Comunicações Ciências Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 244, p. 321–330, 2013.

STAHEL, P. F.; VANDERHEIDEN, T.; FINN, M. A. Management strategies for acute spinal cord injury. **Current Opinion in Critical Care**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 651–660, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32835a0e54>

STANDRING, S. (org.). **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.** 41st Edited. [S. l.]: Elsevier Inc., 2015.

SWENSON, R. **REVIEW OF CLINICAL AND FUNCTIONAL NEUROSCIENCE.** [S. l.], 2006. Available at: [https://www.dartmouth.edu/~rswenson/NeuroSci/chapter\\_11.html](https://www.dartmouth.edu/~rswenson/NeuroSci/chapter_11.html). Acesso em: 4 fev. 2021.

TATOR, C. H.; FEHLINGS, M. G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 15–26, 1991. Available at: <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0015>

THOMSON, C. E. *et al.* MAGNETIC RESONANCE IMAGING-A GENERAL OVERVIEW OF PRINCIPLES AND EXAMPLES IN VETERINARY NEURODIAGNOSIS. **Veterinary Radiology Ultrasound**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 2–17, 1993. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1993.tb01986.x>

THURET, S.; MOON, L. D. F.; GAGE, F. H. Therapeutic interventions after spinal cord injury. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 628–643, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn1955>

TORTORA, G. J. .; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14<sup>a</sup> Ediçãoed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

TRAN, A. P.; WARREN, P. M.; SILVER, J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 98, n. 2, p. 881–917, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2017>

VAN ESSEN, D. C. *et al.* Functional and structural mapping of human cerebral cortex: Solutions are in the surfaces. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 95, n. 3, p. 788–795, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.788>

WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. *Conn*: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. **Brain Connectivity**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 125–141, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>

WICKLIN, R. **SAS - Analytics Software & Solutions**. [S. l.], 2021. Available at: <https://blogs.sas.com/content/iml/2017/09/20/fishers-transformation-correlation.html>. Acesso em: 8 fev. 2021.

WOO; KRISHAN; WAGER. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses. **Neuroimage**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 130–134, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.058>.Cluster-extent

ZIEGLER, G. *et al.* Progressive neurodegeneration following spinal cord injury. **Neurology**, [s. l.], v. 0, p. 10.1212/WNL.0000000000005258, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005258>

# APPENDICE A

Patient Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_

## RIGHT

**MOTOR** KEY MUSCLES  
 Light Touch (LTR) Pin-Prick (PPR)

Elbow flexors	C5
Wrist extensors	C6
Elbow extensors	C7
Finger flexors	C8
Finger abductors (little finger)	T1
T2	
T3	
T4	
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	
T12	
L1	
L2	
L3	
L4	
L5	
S1	
S2	
S3	
S4-5	

Comments (Non-leg Muscles? Reason for N17 Pain? Non-SCI condition?)



**LER** (Lower Extremity Right)  
 Hip flexors L2  
 Knee extensors L3  
 Ankle dorsiflexors L4  
 Long toe extensors L5  
 Ankle plantar flexors S1

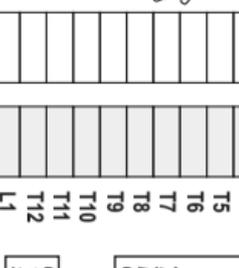
(MAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No)   
 S4-5

**RIGHT TOTALS** (50) (56) (56)

**SENSORY** KEY SENSORY POINTS  
 Light Touch (LTU) Pin-Prick (PTU)

C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
T1	
T2	
T3	
T4	
T5	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	
T12	
L1	
L2	
L3	
L4	
L5	
S1	
S2	
S3	
S4-5	

Key Sensory Points



**LEL** (Lower Extremity Left)  
 Hip flexors L2  
 Knee extensors L3  
 Ankle dorsiflexors L4  
 Long toe extensors L5  
 Ankle plantar flexors S1

(DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No)

**LEFT TOTALS** (50) (56) (56)

**MOTOR SUBSCORES**  
 UER  +UEL  = UEMS TOTAL (50)  
 MAX (25) (25)

**SENSORY SUBSCORES**  
 LTR  +LTL  = LT TOTAL (112)  
 MAX (56) (56)

PPR  +PPL  = PP TOTAL (112)  
 MAX (56) (56)

**NEUROLOGICAL LEVELS**  
 Steps 1-6 for classification as on reverse

1. SENSORY  R  L

2. MOTOR  R  L

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)

4. COMPLETE OR INCOMPLETE?   
 Incomplete = Any sensory or motor function in S4-5

5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)   
 (In injuries with absent motor, OR sensory function in S4-5 only)  
 6. ZONE OF PARTIAL PRESERVATION MOTOR  R  L  
 Most caudal levels with any innervation

## Muscle Function Grading

- 0 = Total paralysis
- 1 = Palpable or visible contraction
- 2 = Active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
- 3 = Active movement, full ROM against gravity
- 4 = Active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position
- 5 = (Normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person
- NT = Not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)
- 0\*, 1\*, 2\*, 3\*, 4\*, NT\* = Non-SCI condition present \*

## Sensory Grading

- 0 = Absent
  - 1 = Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity
  - 2 = Normal
  - NT = Not testable
  - 0\*, 1\*, NT\* = Non-SCI condition present \*
- \*Note: Abnormal motor and sensory scores should be tagged with a "\*" to indicate an impairment due to a non-SCI condition. The non-SCI condition should be explained in the comments box together with information about how the score is rated for classification purposes (at least normal / not normal for classification).

## When to Test Non-Key Muscles:

In a patient with an apparent AIS B classification, non-key muscle functions more than 3 levels below the motor level on each side should be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS B and C).

Movement	Root level
<b>Shoulder:</b> Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	C5
<b>Elbow:</b> Supination	
<b>Elbow:</b> Pronation	C6
<b>Wrist:</b> Flexion	
<b>Finger:</b> Flexion at proximal joint, extension	C7
<b>Thumb:</b> Flexion, extension and abduction in plane of thumb	
<b>Finger:</b> Flexion at MCP joint	
<b>Thumb:</b> Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	C8
<b>Finger:</b> Abduction of the index finger	T1
<b>Hip:</b> Adduction	L2
<b>Hip:</b> External rotation	L3
<b>Hip:</b> Extension, abduction, internal rotation	
<b>Knee:</b> Flexion	
<b>Ankle:</b> Inversion and eversion	L4
<b>Toe:</b> MP and IP extension	
<b>Hallux and Toe:</b> DIP and PIP flexion and abduction	L5
<b>Hallux:</b> Adduction	S1

## ASIA Impairment Scale (AIS)

<p><b>A = Complete.</b> No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-5.</p> <p><b>B = Sensory Incomplete.</b> Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-5 (light touch or pin prick at S4-5 or deep anal pressure) AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.</p> <p><b>C = Motor Incomplete.</b> Motor function is preserved at the most caudal sacral segments for voluntary anal contraction (VAC) OR the patient meets the criteria for sensory incomplete status (sensory function preserved at the most caudal sacral segments S4-5 by LT, PP or DAP), and has some sparing of motor function more than three levels below the ipsilateral motor level on either side of the body. (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status.) For AIS C – less than half of key muscle functions below the single NLL have a muscle grade <math>\geq</math> 3.</p> <p><b>D = Motor Incomplete.</b> Motor incomplete status as defined above, with at least half (half or more) of key muscle functions below the single NLL having a muscle grade <math>\geq</math> 3.</p> <p><b>E = Normal.</b> If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.</p> <p><b>Using ND:</b> To document the sensory, motor and NLL levels, the ASIA Impairment Scale grade, and/or the zone of partial preservation (ZPP) when they are unable to be determined based on the examination results.</p>
--

## Steps in Classification

The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI.

1. **Determine sensory levels for right and left sides.**  
The sensory level is the most caudal, intact dermatome for both pin prick and light touch sensation.
  2. **Determine motor levels for right and left sides.**  
Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on supine testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 3).  
Note: In regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.
  3. **Determine the neurological level of injury (NLI).**  
This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and antigravity (3 or more) muscle function strength, provided that there is normal (intact) sensory and motor function rostrally, respectively.  
The NLI is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.
  4. **Determine whether the injury is Complete or Incomplete.**  
(i.e. absence or presence of sacral sparing)  
If voluntary anal contraction = No AND all S4-5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = No, then injury is Complete.  
Otherwise, injury is Incomplete.
  5. **Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade.**  
Is injury Complete? If YES, AIS=A  
NO  $\downarrow$   
Is injury Motor Complete? If YES, AIS=B  
NO  $\downarrow$  (No-voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)  
Are at least half (half or more) of the key muscles below the neurological level of injury graded 3 or better?  
NO  $\downarrow$  AIS=C  
YES  $\downarrow$  AIS=D
- If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E  
Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact and the ASIA Impairment Scale does not apply.
6. **Determine the zone of partial preservation (ZPP).**  
The ZPP is used only in injuries with absent motor (no VAC) OR sensory function (no DAP, no LT and no PP sensation) in the lowest sacral segments S4-5, and refers to those dermatomes and myotomes caudal to the sensory and motor levels that remain partially innervated. With sacral sparing of sensory function, the sensory ZPP is not applicable and therefore "NA" is recorded in the block of the worksheet. Accordingly, if VAC is present, the motor ZPP is not applicable and is noted as "NA".



## APÊNDICE B

Nome		CPF:	
Data de Nascimento	Gênero: ( ) Masc. ( ) Fem.		
Estado civil	Naturalidade:		
Nome da Mãe			
End:			
Tipo de residência: ( ) própria ( ) alugada		Telefone Fixo/celular:	
Escolaridade:	Situação Trabalhista:	Profissão:	Renda:
Causa da Lesão:	Local da lesão:	Data de lesão:	
Participou de alguma pesquisa?		Realizou algum implante metálico nos últimos 6 meses?	
Toma medicamento que altera funções neurológicas e motoras?			
Possui marcapasso ou aparelho auditivo?	Possui claustrofobia?	Está grávida?	Nº LM: