

Artigo de Revisão

**TAREFA DE HABILIDADE DO ALCANCE E PREENSÃO COMO
ESTRATÉGIA DE REABILITAÇÃO NA HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL EXPERIMENTAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE.**

Tarefa de habilidade do alcance na hemorragia intracerebral

Lorena Evelyn Silva Cavalcante¹

Natalia Mattiello Tonello Fernandes¹

Régis Gemerasca Mestriner²

¹Acadêmicas do Curso de Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

²Doutor em Ciências Biológicas: Fisiologia (UFRGS). Professor Adjunto do Curso de Fisioterapia (PUCRS).

Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da PUCRS.

Autor Correspondente

Régis Gemerasca Mestriner

Faculdade de Engermagem, Nutrição e Fisioterapia (FAENFI – PUCRS)

e-mail: regis.mestriner@pucrs.br

RESUMO

Introdução: O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é a terceira causa de morte nos países desenvolvidos. Dessa forma, entende-se que existe uma necessidade de desenvolvimento de estratégias de reabilitação neurobiologicamente fundamentadas.

Objetivo: Revisar e avaliar os efeitos da terapia de habilidade do alcance e preensão (TH), empregando a análise meta-analítica, sobre a função do membro anterior contralateral à lesão, bem como o impacto dessa intervenção sobre o tecido lesado em animais submetidos à hemorragia intracerebral (HIC) experimental.

Métodos: Foram incluídos estudos experimentais que utilizaram a TH como modelo de reabilitação em roedores submetidos à HIC. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase e Web of Science, sem restrições de período de publicação e de idioma.

Resultados: Foram encontrados 5445 artigos, sendo que 913 eram duplicados, restando 4532 artigos. Desses, 4023 foram excluídos com base no título. Dos 509 restantes, 481 artigos foram excluídos na análise do resumo. Por fim, dos 28 artigos avaliados na íntegra, apenas 03 preencheram integralmente os critérios de inclusão. Os resultados demonstram que a TH foi capaz de melhorar a recuperação funcional do membro anterior nos testes do *Staircase*, escada horizontal e cilindro. Entretanto, a reabilitação não foi capaz de modificar a perda tecidual pós-HIC.

Conclusões: A tarefa de habilidade do alcance e preensão do membro anterior parece ser capaz de acelerar o processo de reabilitação. Entretanto, novos estudos são necessários para reduzir a heterogeneidade encontrada.

Palavras-Chaves: Hemorragia Intracerebral; Habilidade de alcance e preensão; Reabilitação.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é definido, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como um quadro clínico de perturbação focal ou global da função cerebral, de rápido desenvolvimento, com sinais e sintomas que perduram 24 horas ou mais, ou que levam à morte sem outra causa aparente a não ser de origem cerebrovascular (1).

O AVE é geralmente classificado quanto à etiologia do dano, podendo ser isquêmico ou hemorrágico. Em relação à isquemia, o quadro focal é o mais comum (cerca de 80% dos casos), onde a face súpero-lateral do encéfalo e parte dos núcleos da base – áreas irrigadas artéria cerebral média – são frequentemente acometidos. Dentre os casos hemorrágicos, a hemorragia intracerebral (cerca de 10% dos casos) destaca-se como a mais frequente, acometendo, principalmente, os núcleos da base e a substância branca profunda (2).

O AVE é a terceira causa de morte nos países desenvolvidos, permanecendo atrás, apenas, das outras doenças cardiovasculares e dos cânceres. Além disso, esta doença permanece como uma das maiores causas de comprometimento funcional permanente em adultos, o que gera um enorme impacto negativo sob o ponto de vista pessoal, social e econômico (3).

Sendo assim, entende-se que existe uma necessidade de desenvolvimento e implementação de estratégias de reabilitação que sejam alicerçadas por sólidos fundamentos neurológicos e funcionais, visando maximizar a recuperação sensório-motora do paciente. Para tanto, a observação do subtipo do AVE, a extensão da lesão, a localização e o impacto da mesma sobre a funcionalidade do sujeito são requisitos imprescindíveis para o sucesso de um programa de reabilitação (4).

Dentre as diversas estratégias de reabilitação existentes, a terapia orientada à tarefa (TOT) é capaz de estimular a inter-relação entre várias funções fisiológicas, tais como a memória, a cognição, a localização têmporo-espacial e o controle motor. Diversos estudos sugerem que esse tipo de treinamento possui um impacto positivo sobre o desempenho funcional, o que ocorre, principalmente, por meio da reorganização adaptativa do tecido neural remanescente (5 - 9).

Nesse contexto, abordagens experimentais pré-clínicas, como o desenvolvimento de modelos animais para o treinamento de TOT são importantes

para um estudo mais detalhado do processo de recuperação pós-AVE, especialmente sob o ponto de vista neuroplástico. Dessa forma, a análise conjunta da plasticidade e do comportamento pode ser extremamente valiosa para o desenvolvimento de estratégias reabilitativas de sucesso. Com base nisso, o treinamento da tarefa de habilidade do alcance e preensão do membro anterior (*skilled reaching training*) vem sendo utilizado como modelo de reabilitação pós-AVE em roedores.

Por outro lado, apesar das evidências demonstrarem que essa tarefa pode contribuir para a modificação neuroplástica dos mapas corticais (6), não existe um consenso na literatura sobre a eficácia desse tipo de treinamento em animais submetidos aos diversos modelos experimentais de AVE. Ademais, uma recente revisão sistemática seguida por metanálise demonstrou que o treinamento da tarefa de habilidade do alcance e preensão parece não ser capaz de melhorar a função do membro anterior contralateral à lesão em modelos de isquemia focal (10). De modo paralelo, os achados de outro estudo prévio, que avaliou a recuperação espontânea de animais isquêmicos e hemorrágicos, comparativamente, sugerem que a recuperação sensório-motora pode ser diferente de acordo com a etiologia do AVE (11). Nessa lógica, seria possível que a TH produzisse efeitos diferentes em animais submetidos a outros modelos etiológicos de AVE, como a HIC.

Assim, o presente estudo teve por objetivo revisar e avaliar os efeitos da TH, empregando a análise meta-analítica, sobre a função do membro anterior contralateral à lesão, bem como o impacto dessa intervenção sobre o tecido lesado em animais submetidos à hemorragia intracerebral experimental.

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos experimentais que utilizaram a TH como modelo de reabilitação em roedores submetidos à HIC. A tarefa de habilidade é uma tarefa de alcance e preensão de comida, realizada com o auxílio de aparatos (caixas) de acrílico comumente chamados de “caixas de reabilitação” (9). Sendo assim, os artigos incluídos precisavam mencionar o uso de algum desses aparatos de treinamento, sendo eles: “*Single pellet boxes*”, “*rehabilitation boxes*” ou “*modified*

staircase". Além disso, os trabalhos necessitavam avaliar a função do membro anterior contralateral à lesão por meio dos testes do *Staircase*, escada horizontal ou cilindro. Esses desfechos foram escolhidos por serem os mais usuais na avaliação da função do membro anterior em roedores.

Artigos que combinavam o uso de drogas com a TH e que não apresentavam grupo controle (utilizando apenas a TH) foram excluídos. Quando um estudo apresentou múltiplas publicações, foi incluída a que apresentava os dados mais completos. Capítulos de livros (impressos ou e-books), revisões literárias e estudos que não avaliaram a utilização de TH como estratégia terapêutica em modelos de HIC foram excluídos.

Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline (acesso via Pubmed), Embase e Web of Science, sem restrições de período de publicação e de idioma. A busca foi realizada entre 02/10/2013 e 15/01/2014 e foi composta por dois grupos de termos em inglês: 1) "*movement*", "*motor skills*", "*motor activity*" e "*skilled reaching*"; 2) "*Stroke*", "*Endothelin-1*", "*Collagenases*", "*Microbial Collagenase*" ou "*Cerebral Hemorrhage*". Todos os termos "intragrupo" foram combinados com o termo boleano "OR". A análise combinada dos grupos de termos 1 e 2 foi realizada com o emprego do boleano "AND". A estratégia de busca detalhada (incluindo os *entry terms* de cada termo indexado) é ilustrada na figura I.

Extração de dados

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados por dois avaliadores independentes. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes a respeito dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação do texto completo. Na segunda fase, os artigos incluídos foram lidos na íntegra e avaliados por meio de um formulário padronizado. Todos os desfechos avaliados em cada um dos artigos incluídos foram coletados em formulário padrão. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso entre os avaliadores.

Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluiu a descrição clara da origem dos animais, a existência de randomização, o cegamento dos avaliadores dos desfechos e a descrição das perdas e exclusões. Os critérios supracitados foram escolhidos, de forma adaptada, com base no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (disponível em: www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook). Estudos sem uma descrição clara dos critérios acima mencionados foram considerados como não claros. A avaliação da qualidade foi realizada pelos autores envolvidos no presente estudo.

Análise dos Dados

As medidas estatísticas (medidas de tendência central, desvios e/ou erros padrão, intervalos de confiança, percentuais e afins) foram extraídas pelos autores e utilizadas para compor a análise meta-analítica (método por efeitos randômicos) e de heterogeneidade. Para a análise da perda tecidual pós-HIC, o tamanho do efeito foi estabelecido como a diferença da perda tecidual nos animais treinados na tarefa de habilidade do alcance e preensão em relação aos respectivos animais dos grupos controle lesados (dados foram padronizados em uma escala de 0 – 1). Já para os desfechos de função do membro anterior, os valores foram padronizados em uma escala percentual. O tamanho do efeito foi estabelecido pela diferença entre as médias entre os grupos tratados e controles. Assim, os valores negativos se aproximam do desempenho médio dos respectivos grupos controles (não lesados), conforme previamente descrito (10).

O “peso” de cada estudo representou a variância inversa da proporção de resultados no grupo tratado e seu correspondente grupo controle. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do *software Review Manager 5.1* e os resultados apresentados na forma de “*Forest Plot*”.

RESULTADOS

Inclusão dos estudos

A presente estratégia de busca mostrou-se altamente sensibilizada, embora muito inespecífica. Inicialmente foram encontrados 5445 artigos (*Pubmed* = 2220; *Embase* = 2570 e *Web of Science* = 655), sendo que 913 eram duplicados, restando 4532 artigos. Desses, 4023 foram excluídos com base no título. Dos 509 restantes, 481 artigos foram excluídos na análise do resumo. Por fim, dos 28 artigos avaliados na íntegra, apenas 03 preencheram integralmente os critérios de inclusão (Figura II). Acreditamos que os principais fatores para a baixa especificidade da busca foram os seguintes: 1) a ampla difusão do uso dos modelos animais de isquemia e hemorragia intracerebral para as mais diversas abordagens farmacológicas e cirúrgicas; 2) o amplo uso do termo “*skilled reaching*” para referir à avaliação do membro anterior em contextos experimentais que envolvem protocolos puramente farmacológicos; e 3) o uso da TH combinada com outras formas de reabilitação, tais como o ambiente enriquecido ou exercício em esteira sem que tenham sido estabelecidos grupos controles para cada modalidade isolada de reabilitação.

Em relação ao *N* amostral, 40 animais foram avaliados para o teste do *Staircase*, 54 animais para os testes da escada horizontal e do cilindro e 56 animais quanto à perda tecidual pós-HIC. Dois estudos utilizaram ratos *Wistar* machos adultos e o terceiro utilizou ratos *Sprague-Dawley*, igualmente machos e adultos. Quanto à forma de administração da TH, dois estudos utilizaram as caixas de reabilitação do tipo “*Staircase* modificado” e um utilizou o tipo “*single pellet boxes*”. Todas as investigações incluídas utilizaram um protocolo de reabilitação com duração de 4 semanas (1 sessão diária).

Eficácia da TH para a reabilitação do membro anterior contralateral à HIC

As metanálises revelaram que a TH foi capaz de melhorar o desempenho do membro anterior contralateral à HIC para todos os testes comportamentais: testes do *Staircase* (*Overall*=2,48 $P<0,01$ / $I^2=91\%$); escada horizontal (*Overall*=5,91 $P<0,00001$ / $I^2=92\%$) e cilindro (*Overall*=4,59 $P<0,00001$ / $I^2=97\%$). Entretanto, pode-se observar um alto grau de heterogeneidade. Provavelmente, esse achado possa

ser atribuído às diferenças metodológicas dos estudos, incluindo as diferenças genéticas dos animais (*Wistar vs Sprague-Dawley*), a indução da HIC (colagenase do tipo IV-S vs colagenase do tipo VII) e nas particularidades do treinamento (*staircase modificado vs single pellet*) (Figura III).

Efeito da TH sobre a perda tecidual pós-HIC

A metanálise não revelou influências da TH sobre a perda tecidual pós-HIC (*Overall* =1,39 *P*=0,16 / *I*²=98%). Nesta avaliação também foi possível verificar um alto grau de heterogeneidade. Observa-se claramente na figura IV que o estudo publicado por Kim et al. apresenta-se com um IC95% muito diferente dos outros dois estudos. Entretanto, as razões para este fenômeno não são bem compreendidas e podem ser as mais diversas: desde o tipo de animal utilizado (*Sprague-Dawley*), o tipo de colagenase (VII) e o aparato utilizado para a reabilitação (*single pellet*).

Qualidade dos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos referenciaram a procedência dos animais e a randomização dos grupos. Entretanto, apenas um trabalho (8) mencionou que os avaliadores de desfechos estavam alheios (cegados) quanto aos grupos experimentais. Além disso, nenhum trabalho mencionou o cálculo de tamanho amostral, o que, infelizmente, é uma prática comum em estudos experimentais.

DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o AVE é a terceira causa de morte no mundo e a primeira causa de incapacidade funcional para as atividades de vida diária. Este quadro replica-se em vários países e têm sido realizadas muitas pesquisas em diferentes áreas do conhecimento visando aprimorar o conhecimento sobre o AVE, bem como o impacto dessa condição sobre o prognóstico funcional dos sujeitos acometidos (12).

Etiologicamente, sabe-se que a forma hemorrágica do AVE não pode ser considerada, apenas, como um simples extravasamento sanguíneo espontâneo e agudo do leito vascular para o parênquima cerebral, como foi entendido por muitos

anos. Atualmente, sabemos que este é um evento complexo e dinâmico, onde ocorrem vários fenômenos distintos (13). Nesse sentido, podemos destacar que os aspectos fisiopatológicos do AVE hemorrágico diferem consideravelmente do tipo isquêmico, assim como a curva de recuperação dos pacientes. Portanto, o estudo e a análise de estratégias de reabilitação que favoreçam a recuperação funcional em cada subtipo de AVE é de suma relevância. Estudos estimam que apenas cerca de 16% dos genes que sofrem regulação no tecido adjacente à hemorragia já tenham sido descritos na literatura (14), demonstrando a necessidade e importância de se estudar o AVE do tipo hemorrágico em todas as suas nuances.

Embora esse tipo de AVE seja grave ou até mesmo fatal em muitos casos, quando não ocorre a fatalidade, muitos indivíduos sobrevivem com uma importante diminuição de sua funcionalidade, o que interfere demasiadamente em suas atividades de vida diária (15).

Os principais achados de nossa metanálise indicam que o treinamento da tarefa de habilidade do alcance e preensão foi capaz de melhorar a recuperação sensório-motora dos animais submetidos ao modelo experimental de hemorragia intracerebral. Sabe-se que o sistema nervoso é o responsável por dar origem as diferentes formas de comportamento, portanto, a observação comportamental pode ser considerada a forma mais essencial para a avaliação das funções neurais (16).

Nesse sentido, um estudo de revisão sistemática seguido de metanálise (10) evidenciou que a TH não foi capaz de favorecer a recuperação de roedores submetidos a modelos de AVE isquêmicos. Estes achados corroboram a importância de se conhecer estratégias de reabilitação mais efetivas para cada subtipo de AVE ao longo da curva de recuperação funcional, pois, a mesma poderia apresentar particularidades etiológico-dependentes.

Até metade do século passado, acreditava-se que não existia neurogênese e neuroplasticidade no sistema nervoso central adulto, ou seja, era impossível estabelecer novas conexões neuronais quando estas tinham sido prejudicadas em razão de lesões encefálicas. No entanto, hoje sabemos que quando ocorre uma lesão encefálica, outras áreas relacionadas podem assumir parcialmente e/ou totalmente as funções daquela área que foi prejudicada pela lesão. Esta plasticidade envolve, portanto, todos os níveis do sistema nervoso (17), sendo definida como uma capacidade adaptativa deste sistema, com habilidade para modificação de sua organização estrutural e também funcional (18); (19). Nesse sentido, a plasticidade

neural permite uma adaptação funcional, podendo ocorrer durante a aquisição ou reaquisição de habilidades sensório-motoras (20).

A TH consiste na capacidade da realização de movimentos complexos ou que tenham o envolvimento de um alto nível de coordenação motora (21). Essa habilidade ocorre por meio da integração de diversas informações oriundas dos diferentes sentidos, o que se estabelece por meio de várias conexões neurais fortalecidas pela repetição de uma tarefa específica (22).

Nesse contexto, os estudos incluídos mostraram que a TH foi eficaz para acelerar a reabilitação do membro anterior contralateral à lesão de roedores submetidos à HIC, o que foi verificado em todos testes comportamentais utilizados. No estudo do Kim et al (20) a TH facilitou reduziu a lesão encefálica e melhorou a função motora, o que ocorreu por meio da expressão de fatores neurotróficos e diminuição da expressão do mRNA relacionado à apoptose. Estes fatos colaboram com o estudo de Mestriner et al. (11) que relata que o TH promove plasticidade astrocitária tanto em cérebros saudáveis quando lesionados, que possivelmente contribuiu para a recuperação sensório-motora pós-HIC. Ademais, o estudo de Santos et al (24), relata em seus principais resultados que foi demonstrado que a TH pode promover a plasticidade cerebral pelo aumento da expressão do MAP-2 em ambos os hemisférios e com resultados funcionais positivos favoráveis à TH. É importante observar, contudo, que nos estudos supracitados pode-se observar um alto grau de heterogeneidade. Provavelmente, esse achado possa ser atribuído às diferenças metodológicas utilizadas pelos estudos incluídos.

Em relação à perda tecidual pós-HIC, a metanálise relevou que a TH parece não ser capaz de reduzir este dano após os protocolos de treinamento. Contudo, nesta avaliação também foi verificado um alto grau de heterogeneidade entre os estudos, sendo necessários mais trabalhos que abarquem este tema.

Em relação à estratégia de busca, verificou-se que a mesma foi altamente sensibilizada, mas, inespecífica. Inicialmente foram encontrados 5445 artigos e, por fim, apenas 03 preencheram integralmente os critérios de inclusão. Acreditamos que a ampla utilização dos modelos animais de isquemia e hemorragia intracerebral para as mais diversas abordagens e o amplo uso do termo “*skilled reaching*” para referir à avaliação do membro anterior em contextos experimentais exclusivamente farmacológicos ou onde o uso da TH é combinado com outras formas de reabilitação

sem os devidos grupos controle das tarefas constituíram-se nos principais fatores para esta baixa especificidade da busca.

Apensar dos estudos incluídos terem uma boa qualidade metodológica, alguns pontos devem ser considerados. Em primeiro lugar, a existência de poucos estudos voltados para análise da TH na HIC (20). Em segundo lugar, a diferença genética entre os animais utilizados, a indução de modelos de HIC diferenciados. Em terceiro lugar, a intensidade dos treinamentos e a forma de realização dos mesmos (diferentes aparatos). Por fim, o volume e a localização do dano também pode influenciar na eficácia da TH.

Pensando nisso, as implicações para os estudos clínicos e experimentais são inúmeros (20). Estes resultados podem auxiliar no direcionamento de estudos que avaliem a efetividade de condutas terapêuticas nos diferentes subtipos de AVE, uma vez que a reabilitação parece depender do tipo, intensidade e duração das abordagens utilizadas como tratamento físico (24). No entanto, poucos estudos têm relatado os efeitos das estratégias de reabilitação na HIC. Pode-se, assim, sugerir que este é um campo de atuação não suficientemente conhecido (20), onde se necessita de mais estudos translacionais e clínicos para a compreensão das melhores estratégias de reabilitação a serem empregadas em cada caso.

Portanto, nossa revisão sistemática seguida por meta-análise sugere que a TH é capaz de melhorar o desempenho do membro anterior contralateral à HIC. Não foram reveladas, contudo, influências da TH sobre a perda tecidual pós-HIC. Diante da escassez de estudos específicos sobre esta temática, surge à necessidade do desenvolvimento de pesquisas que abordem o tratamento específico levando em conta a etiologia do AVE. Nossos resultados podem ajudar a projetar futuros estudos experimentais e clínicos na área da neuroreabilitação.

REFERÊNCIAS

1. Guilbert, J. J. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003(16): 230.
2. Manno, E. M. Update on intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2012(18):598-610.

3. Cesário C, Penasso P, Oliveira A. Impacto da disfunção motora na qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Encefálico. *Revista Neurociências*. 2006 Jan/Mar(14):6-9.
4. Nowak D, Ameli M, Fink G. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009(23):641-656.
5. Liepert J, Bauder H, Wolfgang R, Mitner W, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*. 2000(31):1210-1216.
6. Adkins D, Boychuk A, Remple M, Kleim J. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol*. 2006(6):1776-1782. 2006.
7. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec;10(12):861-72.
8. Mestriner, R. G. et al. Skilled reaching training promotes astroglial changes and facilitated sensorimotor recovery after collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *Experimental Neurology*. 2011(227): 53-61.
9. Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after ischemic injury. *J Neurosci*. 2001 (21):5272-5280.
10. Schmidt A, Wellmann J, Schilling M, Sommer C, Schäbitz W. Meta-analysis of the Efficacy of Different Training Strategies in Animal Models of Ischemic Stroke. *Stroke*. Jan;2014.
11. Mestriner RG, Miguel PM, Bagatini PB, Saur L, Boisserand LS, Baptista PP et al. Behavior outcome after ischemic and hemorrhagic stroke, with similar brain damage, in rats. *Behav Brain Res*. May;2013.
12. Soares RA. Evidências de genes associados a acidente vascular cerebral. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(3): 229-50.
13. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2005; 4(10):662-672.
14. Carmichael ST, Vespa PM, Saver JL, Coppola G, Geschwind DH, Starkman S, et al. Genomic profiles of damage and protection in human intracerebral hemorrhage. *J cereb blood flow metab*. 2008;28(11):1860-1875.
15. Broderick JP, Adams HP, Barsan W. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professional from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke*, 1999;30:905-915.

16. Whishaw IQ, Haun F, Kolb B. Analysis of behavior in laboratory rodents. In: Windhorst U; Johansson H. Modern Techniques in neuroscience. 1999;1243-1275.
17. Gazzaniga SM; Heatherton. Ciência Psicológica: mente, cérebro e comportamento. Porto Alegre: Artemed, 2005.
18. KANDEL E; SCHAMARTZ J. Princípios da Neurociência. São Paulo: Manole, 2003.
19. KOLB B; WHISHAW I Q. Neurociências do comportamento. São Paulo: Manole, 2002.
20. Kim MH; Lee SM; Koo MO. Ipsilateral and contralateral skilled reach training contributes to the motor function and brain recovery after left haemorrhagic stroke of rats. Brain Injury. August 2012; 26(9): 1127–1135.
21. Mackintosh NJ; Colman AM. Learning and Skills. Longman. 1995.
22. Luft AR; Buitrago MM. Stages of motor skill learning. Mol Neurobiol. 2005;32(3):205-216.
23. Teixeira I. (Ciênc. saúde coletiva. O envelhecimento cortical e a reorganização neural após o acidente vascular encefálico (AVE): implicações para a reabilitação. Dez;2008;13.
24. Santos M, Pagnussat A, Mestriner R, Netto C. Motore Skill Training Promotes Sensorimotor Recovery and Increases Microtubule-Associated Protein-2 (MAP-2) Immunoreactivity in the motor cortex after intracerebral hemorrhage in the rat. 2013.
25. Jones E, Pons T. Thalamic and brain stem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. Science 1998; 282:1121-1125.
26. Qureshi A; Ali Z; Suri M; Shuaib A; Baker G; Todd K et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: na in vivo microdialysis study. Crit Care Med. 2003;31:1482-1489.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor	Tipo de Lesão	Tempo de Treinamento	Tipo de treinamento	Linhagem dos animais
Santos et al., 2013	HIC (colagenase tipo IV)	Sessões diárias ao longo de 28 dias	Staircase Modificado	Wistar
Kim et al., 2012	HIC (colagenase tipo VII)	Sessões diárias ao longo de 28 dias	<i>Single Pellet</i>	Sprague-Dawley
Mestriner et al., 2011	HIC (colagenase tipo IV)	Sessões diárias ao longo de 28 dias	Staircase Modificado	Wistar

#1 ("Movement[Mesh]" OR "Movements")
OR
#2 ("Motor Skills[Mesh]" OR "Motor Skill" OR "Skill, Motor" OR "Skills, Motor")
OR
#3 ("Motor Activity[Mesh]" OR "Activities, Motor" OR "Activity, Motor" OR "Motor Activities" OR "Physical Activity"
OR "Activities, Physical" OR "Activity, Physical" OR "Physical Activities" OR "Locomotor Activity" OR "Activities,
Locomotor" OR "Activity, Locomotor" OR "Locomotor Activities")
OR
#4 ("Skilled reaching" OR "forelimb reaching" OR "skill task" OR "skill tasks" OR "skilled task" OR "skilled tasks" OR
"forelimb ability" OR "forelimb abilities" OR "forelimb" OR "forelimbs" OR "constraint induced movement therapy"
OR "constraint induced movement" OR "constraint-induced movement therapy" OR "constraint-induced movement"
OR "constraint-induced therapy")
AND
("Stroke[Mesh]" OR "Strokes" OR "Apoplexy" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular
Accident)" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR
"Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke,
Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR
"Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke,
Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR
"Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR
"Cerebrovascular Accidents, Acute")
OR
#5 ("Endothelin-1[Mesh]" OR "Endothelin 1" OR "Endothelin Type 1" OR "ET-1 (Endothelin-1)" OR "Proendothelin (1-
38)" OR "Big Endothelin" OR "Big Endothelin-1" OR "Big Endothelin 1" OR "Endothelin-1, Big" OR "Endothelin, Big" OR
"Preproendothelin-1" OR "Preproendothelin 1" OR "Preproendothelin" OR "Proendothelin-1 Precursor" OR
"Precursor, Proendothelin-1" OR "Proendothelin 1 Precursor")
OR
("Collagenases[Mesh]" OR "Collagen-Degrading Enzyme" OR "Collagen Degrading Enzyme" OR "Collagenase" OR
"Collagen Peptidase" OR "Peptidase, Collagen")
OR
#6 ("Microbial Collagenase[Mesh]" OR "Collalysine" OR "Clostridium histolyticum Collagenase" OR "Collagenase,
Clostridium histolyticum" OR "Collagenase, Microbial" OR "Clostridiopeptidase A" OR "Nucleolysin" OR "Collagenase-
Like Peptidase" OR "Collagenase Like Peptidase" OR "Peptidase, Collagenase-Like")
OR
#7 ("Cerebral Hemorrhage[Mesh]" OR "Cerebral Parenchymal Hemorrhage" OR "Cerebral Parenchymal Hemorrhages"
OR "Hemorrhage, Cerebral Parenchymal" OR "Hemorrhages, Cerebral Parenchymal" OR "Parenchymal Hemorrhage,
Cerebral" OR "Parenchymal Hemorrhages, Cerebral" OR "Hemorrhage, Cerebrum" OR "Cerebrum Hemorrhage" OR
"Cerebrum Hemorrhages" OR "Hemorrhages, Cerebrum" OR "Intracerebral Hemorrhage" OR "Hemorrhage,
Intracerebral" OR "Hemorrhages, Intracerebral" OR "Intracerebral Hemorrhages" OR "Brain Hemorrhage, Cerebral"
OR "Brain Hemorrhages, Cerebral" OR "Cerebral Brain Hemorrhage" OR "Cerebral Brain Hemorrhages" OR
"Hemorrhage, Cerebral Brain" OR "Hemorrhages, Cerebral Brain" OR "Hemorrhage, Cerebral" OR "Cerebral
Hemorrhages" OR "Hemorrhages, Cerebral")
NOT human

Figura 1. Representação da estratégia de busca para o site Medline (Pubmed).

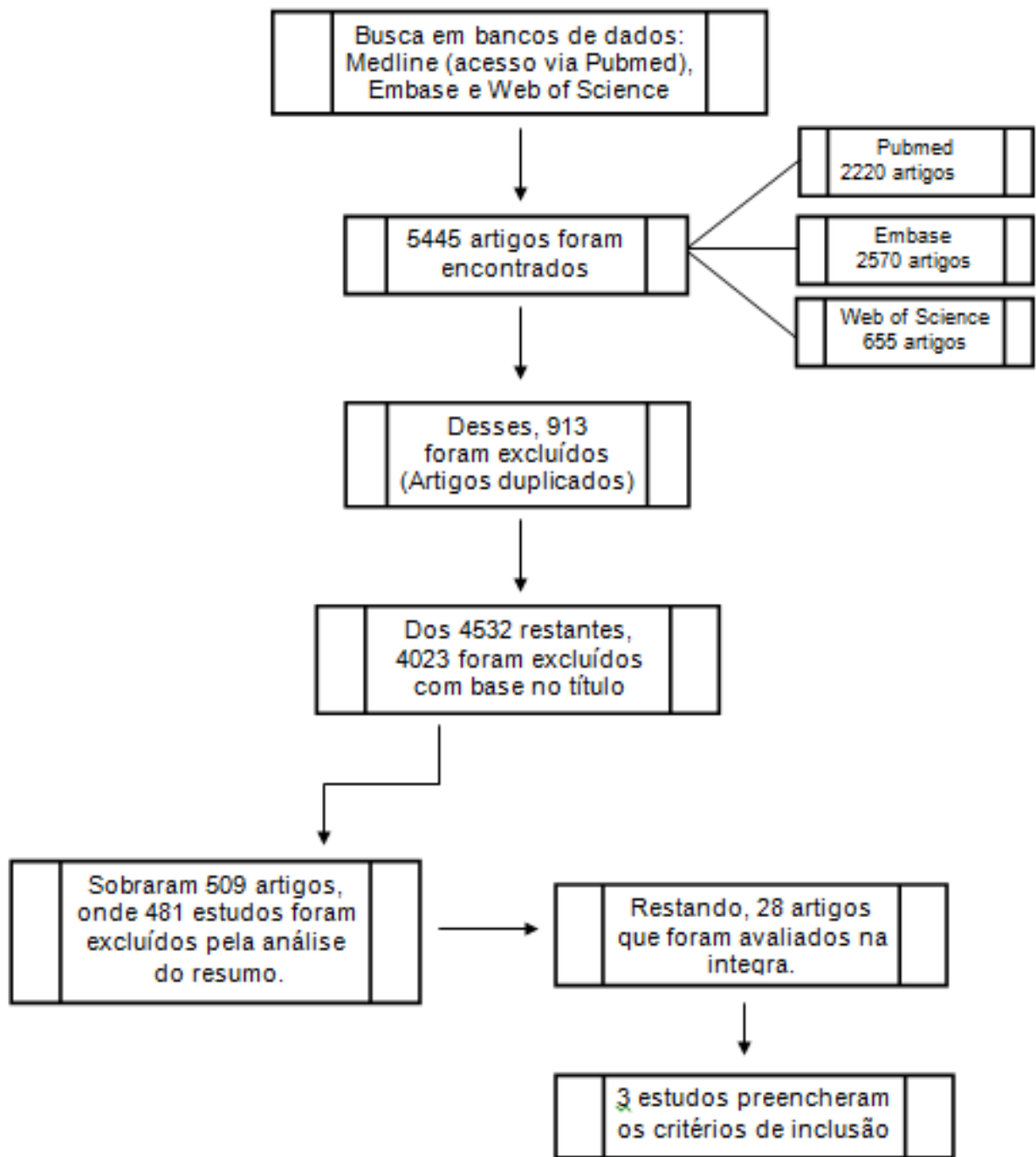
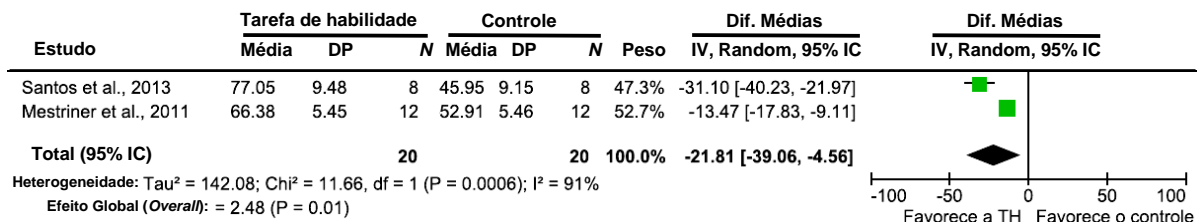
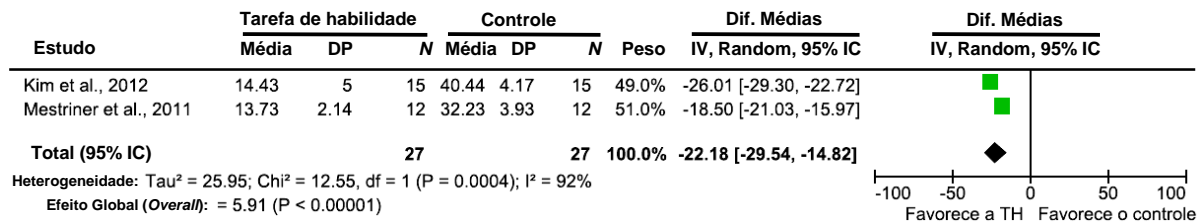


Figura 2. Representação sistemática do método de busca e dos resultados obtidos.

Teste do "Staircase"



Teste da escada horizontal



Teste do cilindro

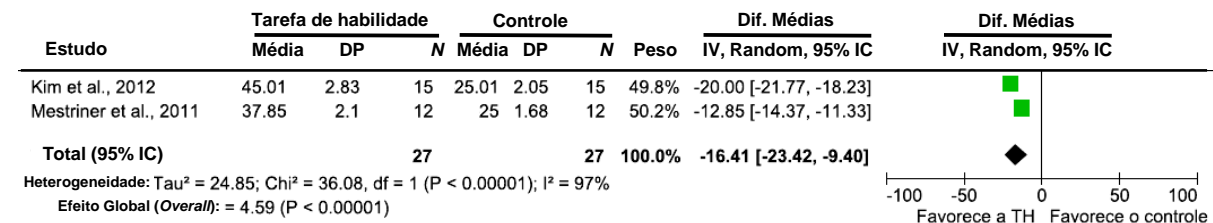


Figura 3. Função do membro anterior contralateral à HIC. A área de cada quadrado (verde) é proporcional ao peso do estudo. As linhas horizontais indicam 95% de intervalo de confiança (IC 95%). A análise meta-analítica demonstra que existem diferenças significativas para os testes do Staircase ($Overall=2,48$ $P<0,01$ / $I^2=91\%$); escada horizontal ($Overall=5,91$ $P<0,00001$ / $I^2=92\%$) e cilindro ($Overall=4,59$ $P<0,00001$ / $I^2=97\%$).

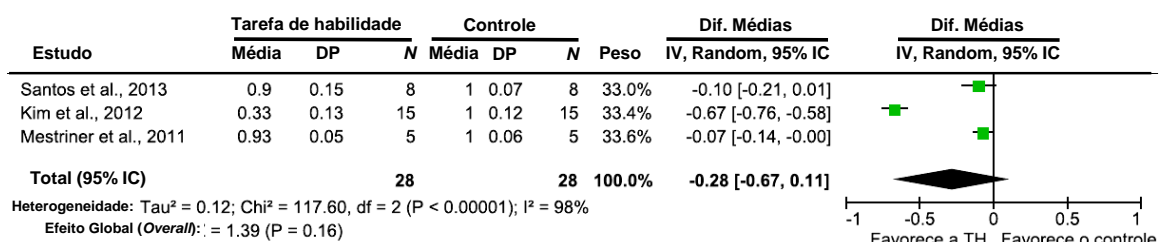


Figura 4. Perda tecidual pós-HIC. A área de cada quadrado (verde) é proporcional ao peso do estudo. As linhas horizontais indicam 95% de intervalo de confiança (IC 95%). A análise meta-analítica demonstra que não existem diferenças significativas entre os grupos ($Overall=1,39$ $P=0,16$ / $I^2=98\%$).