UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

BRUNNA PILEGGI RIMOLI

**Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade
humana: um estudo controlado e randomizado**

Ribeirão Preto

2021

BRUNNA PILEGGI RIMOLI

Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade humana: um estudo controlado e randomizado

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Neurociências

Orientador(a): Prof. Dra. Taiza Elaine Grespan dos Santos.

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da publicação
Biblioteca
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Rimoli, Brunna Pileggi

Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade humana: um estudo controlado e randomizado / Brunna Pileggi Rimoli; orientadora, Taiza Elaine Grespan dos Santos. Ribeirão Preto: 2021.

(95) f. : il.

Dissertação (Mestrado em Neurociências) - Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Orientadora: Santos, Taiza Elaine Grespan.

Versão original

1. Controle postural. 2. Neuromodulação. 3. HD-tDCS.

Nome: RIMOLI, Brunna Pileggi

Título: Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade humana: um estudo controlado e randomizado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Neurociências.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico esta dissertação a todas as pessoas
que me proporcionaram apoio incondicional
nesta jornada. Com apreço, a Taiza.

AGRADECIMENTOS

A minha mestre e orientadora Prof. Dra. Taiza Elaine Grespan Santos, pela garra, generosidade, confiança, ensinamentos, conselhos e principalmente paciência em sempre passar o seu conhecimento com muito amor. É com muita admiração que agradeço imensamente pelas oportunidades ofertadas de engrandecimento profissional e pessoal. Gratidão por ser a peça principal na concretização de um sonho, por se dedicar e me auxiliar com tanto apreço e delicadeza me guiando e mostrando que sempre é possível.

Aos Professores Dr. Octávio Marques Pontes Neto e Dr. João Pereira Leite pelos inúmeros ensinamentos e oportunidades, pelo apoio e pelo exemplo.

A minha grande e querida amiga Diandra Bosi Favoretto, a sua disposição e colaboração em todos os momentos, do início ao fim. Obrigada pelas trocas diárias, pelos conselhos, pela ajuda, e pela parceria que agora faz parte da minha vida.

A todos os integrantes do grupo de pesquisa NeuroModuLab, pelos excelentes ensinamentos. Em especial aos meus grandes amigos Luan e Fabiano, por estarem sempre dispostos a dividir conhecimento e colaborarem intensamente para o enriquecimento deste trabalho e do grupo em geral.

A minha família, minha base para a realização deste estudo. Ao meu querido pai Celso, minha querida mãe Monica e meus queridos irmãos Rafaella e Giovanni por acreditarem em mim, por sempre me fortalecer nos momentos mais difíceis, pelo apoio diário e amor incondicional. A minha amada avó Emília que sempre me ensinou sobre a vida com muita leveza, delicadeza e doçura, se estou aqui hoje é porque sou “Neta de Emília”. Ao meu falecido avô Raphael Pileggi por ter me introduzido a base do conhecimento científico, pelo exemplo de honestidade e persistência. A meu parceiro de vida Cassiano, por me ensinar com muito amor sobre coragem e força. A todos os meus familiares paternos e maternos pelo incentivo e afeto. Muito obrigada!

A grande equipe do Laboratório de Neurologia Vascular que sempre me deram apoio o suporte necessário.

A minha grande amiga Larissa Audi, pelos conselhos imprescindíveis, essencial para a finalização deste projeto. Muito obrigada por tudo!

A minha eterna gratidão a Karina, pelas oportunidades e aprendizados que levarei comigo para a vida. Pela força, atenção e carinho, fundamental para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Rogerio por compartilhar seus ensinamentos para a realização deste trabalho.

A Luci Rose Nassif Menezes que me auxiliou de forma imprescindível por todo esse período de estudo.

A todos os voluntários desde estudo, sem eles nada disso seria possível. Obrigada pela calma e paciência em fazer parte deste trabalho árduo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado para a execução deste trabalho.

A todas as pessoas que participaram de forma direta e indiretamente para a conclusão deste sonho,

Muito Obrigada!

“ Onde há amor, há vida”.

Mahatma Gandhi

RESUMO

RIMOLI, B.P. **Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade humana: um estudo controlado e randomizado**. 2021. 95 páginas. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: O distúrbio da percepção de verticalidade visual (VV) atinge mais da metade dos pacientes após o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e ainda não apresenta na literatura tratamento eficaz. Em estudos anteriores conseguimos demonstrar que a percepção de verticalidade visual pode ser manipulada pela estimulação transcraniana não invasiva de alta definição HD-ETCC na junção temporoparietal (JTP) em adultos saudáveis e pacientes com AVC, validando ser uma opção promissora de tratamento para essa população, necessitando ainda de estudos para a elaboração de protocolos eficientes. **Objetivo:** Comparar e avaliar a manipulação da VV com HD-ETCC na JTP no hemisfério direito e esquerdo com 2mA durante 20 minutos, e avaliar o efeito prolongado da estimulação por HD-ETCC na VV. **Métodos:** Estudo clínico duplo-cego controlado, no qual 40 indivíduos saudáveis receberam HD-ETCC 3x1 com centro catódico de 2mA por 20 minutos, na JTP direita e esquerda randomizados aleatoriamente. A avaliação da VV foi realizada com um sistema de realidade virtual, antes, durante e no período de 60 minutos após a estimulação. **Resultados:** A estimulação pelo HD-ETCC tanto no hemisfério direito como no hemisfério esquerdo apresentou alterações significantes na VV durante e após a estimulação. A estimulação na JTP do hemisfério direito apresentou efeitos maiores e mais duradouros que a estimulação na JTP do hemisfério esquerdo. Os resultados médios após a estimulação da JTP direita e esquerda foram estatisticamente ($p < 2e-16$) e clinicamente diferentes. **Conclusão:** A estimulação HD-ETCC catódica sobre a JTP direita e esquerda induz a alteração da percepção de verticalidade visual para o lado contralateral ao estimulado. Os achados deste estudo apontam para a dominância do hemisfério cerebral direito para a VV em humanos. Os efeitos duradouros e relevantes propõem que o nosso protocolo de estimulação com HD-ETCC na JTP pode ser uma boa estratégia de tratamento para distúrbios da VV.

Palavras chaves: Controle postural; Neuromodulação Transcraniana Não-invasiva; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

ABSTRACT

RIMOLI, B.P. Transcranial electrical stimulation alters the perception of human verticality: a controlled and randomized trial. 2021. 95 pages. Dissertation (Master). Ribeirão Preto School of Medicine, University of Sao Paulo.

Background: Visual verticality (VV) disorder affects more than half of patients after stroke and has no present robust treatment. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is a promising treatment option, but effects have not been fully explored on VV perception. We previously demonstrated that targeting the temporo-parietal junction (TPJ) can manipulate VV perception using either bipolar conventional tDCS and right-hemisphere HD-tDCS. **Objective:** To verify whether our HD-tDCS montage promotes different effects on VV when applied over the right or the left TPJ. Also, to investigate the retention of VV effects of HD-tDCS applied over the right and the left TPJ. **Methods:** In a double-blind controlled clinical trial design, forty healthy right-handed young adults received cathode center HD-tDCS, at a current intensity of 2mA for 20 minutes, over the right and the left TPJ, in a randomized order. VV was assessed using the virtual reality system before, during, and up to 60 minutes after stimulation. **Results:** The right and left HD-tDCS conditions significantly altered online and offline VV perception away from the stimulation side. The average results after both left and right TPJ stimulation and their temporal dynamics were statistically ($p < 2 \times 10^{-16}$) and clinically different. The right TPJ stimulation resulted in higher and longer-lasting effects than the left TPJ stimulation. **Conclusion:** Cathode-center HD-tDCS over either the right or the left TPJ induces VV error away from the stimulation side. Moreover, the present study endorses the dominance of the right hemisphere for VV in humans. The consistent, clinically significant, and long-lasting results suggest that our stimulation protocol is a promising treatment strategy for VV disorders.

Keywords: Postural control; Neuromodulation; Transcranial Direct Current Stimulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplificação dos sistemas pelo controle postural.....	23
Figura 2 - Esquematização da avaliação do método do balde para avaliação da VV.....	29
Figura 3 - Imagem de métodos de avaliação da VV.....	30
Figura 4 - Imagem da distribuição da corrente elétrica da ETCC convencional em diferentes características física.....	37
Figura 5 - Montagem ETCC convencional e ETCC de alta definição (HD-ETCC).....	38
Figura 6 - Figura demonstrativa da Junção temporoparietal.....	39
Figura 7 - Exemplo do óculos de realidade virtual com joystick e posicionamento do HD-ETCC com a avaliação da VV.....	47
Figura 8 - Esquema do protocolo de avaliação HD-ETCC.....	48
Figura 9 - Aparelho de estimulação transcraniana não invasiva HD-ETCC da marca Soterix Medical®.....	48
Figura 10 - Posicionamento dos eletrodos de HD-ETCC representados por círculos na cor laranja translúcida.....	49
Figura 11 - Escala Visual Analógica (EVA).....	50
Figura 12 - Sequência de randomização aleatorizada para as duas condições de estimulação utilizada no estudo.....	51
Figura 13 - Fluxograma do estudo.....	55
Figura 14 - Gráfico exemplificando a alteração da percepção de verticalidade durante e após a estimulação catódica HD-ETCC sobre a junção temporoparietal direita e esquerda em indivíduos saudáveis.....	57
Figura 15 - Perfil individual da evolução da avaliação de cada indivíduo.....	58

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Tabela demonstrativa do desvio padrão e intervalo de normalidade da VV comparado com a faixa etária.....	32
Tabela 2 - Evento adverso apresentado em cada condição de estimulação HD-ETCC.....	53
Tabela 3 - Escala de EVA aplicada nos voluntários que apresentaram efeito adverso em cada condição de estimulação HD-ETCC	54
Tabela 4 - Dados descritivos da alteração na percepção de verticalidade visual com cada condição de HD-ETCC no momento da avaliação.....	56
Tabela 5 - Tabela de Efeitos Fixos.....	57

LISTA DE ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE.....	75
Anexo B - Aprovação do estudo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP.....	77

APÊNDICES

Apêndice A – Ficha de Avaliação Clínica.....	79
Apêndice B – Artigo científico sob revisão.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CM	Centro de Massa
ETCC	Estimulação Elétrica por Corrente Contínua
EVA	Escala Visual Analógica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HD-ETCC	Estimulação Elétrica por Corrente Contínua de Alta Definição
JTP	Junção Temporoparietal
NIBS	Técnicas de Estimulação Cerebral não Invasivas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VV	Percepção de Verticalidade Visual
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Controle Postural	21
1.2. Percepção de Verticalidade Visual	26
1.3. Neuromodulação Transcraniana Não Invasiva	34
2. OBJETIVOS	41
2.1. Objetivo geral	41
2.2. Objetivos específicos	41
3. HIPÓTESES	43
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
4.1. Desenho do Estudo.....	44
4.2. População e Amostra	44
4.2.1. Critério de Inclusão	44
4.2.2. Critério de Exclusão	45
4.3. Procedimento do Estudo	45
4.3.1. Avaliação Clínica.....	45
4.3.2. Avaliação da Percepção de Verticalidade Visual.....	46
4.3.3. Protocolo de Estimulação.....	48
4.4. Segurança e Tolerabilidade	50
4.5. Randomização	50
4.6. Cálculo do Tamanho da Amostra	52

4.7. Análise Estatística.....	52
5. RESULTADOS.....	53
6. DISCUSSÃO	59
6.1 Efeitos da HD-ETCC.....	59
6.2 Grau de desconforto e segurança.....	61
6.3 Limitações	62
7. CONCLUSÃO	63
8. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
10. ANEXOS	75
11. APÊNDICES	79

1. INTRODUÇÃO

O AVC é caracterizado como a segunda causa de morte e a primeira causa de incapacidade no Brasil e no mundo (BENJAMIN *et al.*, 2019; GATTELLARI *et al.*, 2020), sendo as maiores incidências nos países de média e baixa renda (REEVES *et al.*, 2008). O aumento de estratégias de prevenção e o controle dos fatores de risco favoreceram a grande diminuição nas taxas de mortalidade nas últimas décadas. No entanto, o número absoluto de pessoas acometidas com AVC aumenta drasticamente a cada ano com concomitante aumento nos índices de incapacidade e comprometimento funcional desta população (FEIGIN, 2019; JONES; O'CONNELL; DAVID, 2020).

O elevado impacto funcional negativo na vida dos pacientes e seus familiares evidenciam limitações importantes nas atividades de vida diária apontando índices baixos na qualidade de vida (CAROD-ARTAL *et al.*, 2009; JONES; O'CONNELL; DAVID, 2020). Os déficits posturais e desordens no controle postural são incapacidades frequentes nesta população (MANSFIELD *et al.*, 2019; BAGGIO *et al.*, 2016; CHERN *et al.*, 2010; KARTHIKBABU *et al.*, 2016). Estas circunstâncias implicam em novas demandas no acompanhamento e na reabilitação dos indivíduos após AVC (MÜLLER *et al.*, 2019).

Normalmente as instabilidades posturais estão associadas a alteração da percepção de verticalidade visual (VV) (CHEN *et al.*, 2003). Cerca de 50% dos pacientes com AVC com lesões nos hemisférios cerebrais apresentam inclinação da VV (KUO *et al.*, 2013; MIKKONEN *et al.*, 2020; SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2018), correferindo com prognósticos deficitários de equilíbrio e independência funcional (MITTELSTAEDT, 1998). Essa alteração gera incapacidade em perceber o ambiente ou a orientação do corpo na vertical em relação a vertical absoluta da Terra (KIRSCH *et al.*, 2016; SAJ; BOREL; HONORÉ, 2019).

Há diversas evidências de que a alteração de VV ocorrida após o AVC promove impacto negativo na funcionalidade humana devido a posição vertical ser considerada a orientação mais empregada nas atividades de vida diária (DIETERICH *et al.*, 2003; MIKKONEN *et al.*, 2020). Os córtices temporal, parietal inferior e posterior, giro temporal inferior, tálamo e insula são as áreas mais importantes relacionadas as

alterações de percepção de verticalidade (YELNIK *et al.*, 2002; PERENNOU *et al.*, 2008; BARRA *et al.*, 2010; LOPEZ *et al.*, 2011; SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2011; BAIER *et al.*, 2012). Além disso os circuitos neurais também têm papel de extrema importância quando se trata de alteração na percepção de verticalidade (Barra *et al.* 2010).

As lesões cerebrais em ambos os hemisférios demonstram alterações na verticalidade (YELNIK *et al.*, 2002; PERENNOU *et al.*, 2008), porém Perennou *et al.*, 2008 observou que a alteração na percepção de verticalidade foi maior quando a área lesada se localizava no hemisfério direito comparado a lesões no hemisfério esquerdo, comprovado uma importante influência de lateralidade.

No estudo de Babyar *et al.*, 2019 e Santos-Pontelli *et al.*, 2016, observou-se que a inclinação da percepção de verticalidade visual frequentemente ocorre para o lado contralesional nesta população, levando ao desequilíbrio postural e maior risco de quedas. A melhora desta alteração culmina com a melhora clínica. Até então não existe um método eficaz para a melhora destas alterações. Dessa forma, é necessário pensar em recursos de reabilitação para a melhora da alteração da vertical visual e do controle postural.

A Estimulação Transcraniana Não-Invasiva é um recurso terapêutico promissor usado como estratégia para reabilitação de disfunções cognitivas, motoras e sensitivas de pacientes com doenças neurovasculares (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007; SANTOS; EDWARDS, 2019). Contudo, ainda é necessário compreender melhor o efeito desta estratégia em indivíduos saudáveis para desenvolver protocolos de reabilitação eficientes.

Neste contexto, o presente estudo teve como foco a investigação dos efeitos de um novo protocolo de Estimulação Transcraniana Não-invasiva na percepção de verticalidade visual em indivíduos saudáveis. Nossa hipótese foi de que a aplicação de nosso protocolo induziria uma significativa e transitória alteração de percepção de verticalidade visual com polaridade definida na amostra estudada.

1.1 Controle Postural

O controle postural é determinado como a capacidade de manter a relação apropriada entre os seguimentos do corpo e entre o corpo e o ambiente (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003).

O centro de massa é um dos principais componentes responsáveis pelo controle postural. Para isso, é fundamental que o centro de massa esteja dentro dos limites de estabilidade do corpo que resultará em um alinhamento corporal satisfatório. (BRONSTEIN, 1999).

A posição vertical é considerada a orientação postural mais utilizada pelo homem em suas atividades funcionais (RUHE; FEJER; WALKER, 2010). A preservação desta postura provém da interação de sistemas motores, sensoriais, da ativação neuromuscular, dos reflexos e das reações estáticas e dinâmicas corporais (COLLINS; DE LUCA, 1993; DUARTE; ZATSIORSKY, 2002; SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003; HORAK, 2006; 2016).

O controle postural exige uma complexa integração entre estruturas e sistemas do corpo humano. Este mecanismo demanda de respostas sensoriais advindas de percepções centrais e periféricas. Um eixo fundamental neste processo é a representação espacial por meio das ativações a nível de sistema nervoso central (SNC), como dos sistemas gravitacional, visual e vestibular. O sistema proprioceptivo também trabalha ativamente nesta dinâmica (IVANENKO; GURFINKEL, 2018).

Dessa forma, denomina-se de padrão motor repetitivo básico o controle neural do equilíbrio e locomoção produzidos pelo SNC. Os geradores de padrões posturais nos seres humanos são redes de interneurônios localizados ao longo da medula espinhal. São responsáveis por regular a ativação dos músculos antigravitacionais, agonistas e antagonistas dos membros superiores e inferiores na posição ortostática e ao longo do ciclo da marcha. Os geradores de padrões se inter-relacionam com respostas sensoriais periféricas a partir da propriocepção e dos sistemas visual e vestibular (JAHN *et al.*, 2008; JAHN; ZWERGAL, 2010).

O circuito cerebral envolvido nas tarefas de iniciação e adaptação do controle postural é composto pelas regiões motoras e pré-motoras do lóbulo frontal (JAHN; ZWERGAL, 2010). Por sua vez, o tálamo auxilia na execução do feedback sensorial da tarefa postural (ZWERGAL *et al.*, 2011). O cerebelo e o tronco encefálico são encarregados por conectarem áreas supratentoriais do cérebro aos geradores de movimento na medula espinhal (ZWERGAL, ANDREAS *et al.*, 2012).

A interação e comunicação dos sistemas nervoso, motor e sensorial determina o controle postural (DAY; COLE, 2002). Dentre eles destacam-se as sinergias neuromusculares, o componente músculo esquelético (SHUMWAY-COOK, A.; WOOLLACOTT, M., 2003; HORAK, F. B, 2006), permitindo assim, a orientação vertical e do tônus muscular evitando a queda com ajuda da gravidade (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003).

O sistema musculoesquelético utiliza de mecanismos extremamente importantes para a manutenção do equilíbrio que são: os mecanismos antecipatórios e os mecanismos adaptativos. Os mecanismos antecipatórios tentam reduzir as modificações no centro de massa (CM). Assim, quando o movimento produz uma alteração postural com intuito de manter o equilíbrio, ocorre uma ação motora prévia que envolve movimentos voluntários e aumento da atividade muscular. Em contrapartida, o mecanismo adaptativo tenta restabelecer o posicionamento do CM antes da perturbação, respondendo então a sinais gerados após alteração do equilíbrio (LAESSOE; VOIGT, 2008; SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003).

Os sistemas sensoriais individuais, as estratégias sensoriais, os mecanismos antecipatórios adaptativos e as representações internas, interligam-se por vias aferentes e eferentes cooperando para uma postura adequada (HORAK, 2006; SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003). Esses sistemas estão representados na Figura 1.

Figura 1 - Exemplificação dos sistemas pelo controle postural

Fonte: Adaptado de (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003).

Neste contexto, o equilíbrio postural é dividido em duas subcategorias: o estático e o dinâmico. O equilíbrio dinâmico é definido como o reajuste corporal realizado durante o movimento. Por outro lado, o equilíbrio estático é responsável pela preservação da posição influenciada pela gravidade quando em repouso (LALONDE; STRAZIELLE, 2007). É importante ressaltar que, mesmo em situações de repouso na posição vertical, não há ausência de movimento, pois oscilações posturais de pequena amplitude são necessárias para manter o centro de gravidade dentro dos limites de estabilidade.

O controle postural demanda uma integração multissensorial que envolve os sistemas visual, somatossensorial e graviceptivo, o qual é composto pelos sistemas vestibular e graviceptivo visceral. A conexão destes sistemas consiste na auto orientação espacial (MITTELSTAEDT, 1998; DAY; COLE, 2002; TARNUTZER *et al.*, 2009). Por sua vez, transmitem diferentes tipos de informações sobre a posição, o equilíbrio e a movimentação do corpo para o SNC onde são processadas. Contribuindo fortemente para o equilíbrio postural (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003).

O sistema somatossensorial é uma ferramenta de adaptação da postura do corpo em superfícies estáveis e planas e fornece informações do posicionamento dos segmentos do corpo (HORAK; KLUZIK; HLAVACKA, 2016; MITTELSTAEDT, 1998; TARNUTZER *et al.*, 2009). Este sistema é responsável por levar informações ao SNC originados nos fusos musculares, receptores articulares, cutâneos e órgãos tendinosos de Golgi.

A participação deste sistema é extremamente importante para o controle postural visto que as informações obtidas são utilizadas para a atividade reflexa muscular e a destreza muscular, como o controle da marcha e equilíbrio. (OIE; KIEMEL; JEKA, 2002). Além disso, a propriocepção também é de extrema importância para a manutenção do equilíbrio, visto que são informações essenciais para a manutenção da postura ereta em base estável (BARBIERI *et al.*, 2008; OIE *et al.*, 2002; HORAK *et al.*, 2016)

O sistema visual, também coopera com o controle postural (MOLINA *et al.*, 2019). Este sistema proporciona informações que modificam e auxiliam no controle postural a respeito de movimento, profundidade, cor, forma e posição de objetos no ambiente (KOELEWIJN *et al.*, 2011). Observamos a importância deste sistema, avaliando de olhos fechados, o equilíbrio, ou quando o biofeedback visual é aplicado visualizando uma melhora no controle do equilíbrio (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003; HALICKÁ *et al.*, 2014).

Os sistemas somatossensorial e visual compartilham suas informações vindas de seus receptores com o sistema vestibular a fim de compor a orientação postural. Este sistema é de extrema importância pois, soluciona desordens de informações equivocadas vindas de outros sistemas (SCHWARZ, 2004).

O sistema vestibular também é responsável pela orientação espacial, por estabilizar a imagem na retina, e controlar a postura na presença de superfícies instáveis e oscilações principalmente na ausência do sistema visual (HORAK; KLUZIK; HLAVACKA, 2016; MITTELSTAEDT, 1998; TARNUTZER *et al.*, 2009).

O aparelho vestibular é composto por: três canais semicirculares, sáculo e utrículo. Sendo encarregado de reconhecer a aceleração angular e linear da cabeça sob influência da gravidade (LACKNER; DIZIO, 2005). As informações oriundas deste

sistema controlam os movimentos oculares, a orientação postural e a percepção de auto movimento (CULLEN, 2012).

As informações advindas de receptores sensoriais no aparelho vestibular interagem com as informações visuais e somatossensoriais para produzir o alinhamento corporal e o controle da postura adequada. A importância das contribuições vestibulares para a postura e para o equilíbrio é resolver conflitos quando um ou mais sistemas enviam informações equivocadas (SCHWARZ, 2004)

Pode-se observar que é necessária uma comunicação extremamente complexa de diversos sistemas para obter o controle postural dependendo igualmente da ação de suas vias regulatórias (JACOBS; HORAK, 2007; TAKAKUSAKI, 2017).

Como dito anteriormente, outras áreas importantes são o giro frontal inferior e o giro frontal medial estando relacionadas à função executiva (YOGEV *et al.*, 2007). A literatura demonstrou grande influência no controle postural ao constatar maior incidência de quedas simultaneamente pela diminuição desta função. O controle postural dinâmico é conduzido pelas áreas do córtex pré-frontal e lobo frontal. Incumbido pela organização postural frente a desordens e desequilíbrios (CIONCOLONI *et al.*, 2016; COHEN, *et al.*, 2011).

A interação de regiões cerebrais como o tronco cerebral, tálamo, cerebelo, núcleos da base atuam na função da aprendizagem sensório-motora (LALONDE; STRAZIELLE, 2007). O córtex temporoparietal tem uma grande correlação com controle postural, pois é responsável pelo processamento e integração das informações sensoriais (YOGEV *et al.*, 2007). Ademais, o controle postural é garantido em ambientes desconhecidos pelo córtex temporoparietal por intermédio de informações cognitivas (TAKAKUSAKI, 2017).

A junção temporoparietal (JTP) é composta pela união do córtices supramarginal e giro angular (DONALDSON *et al.*, 2015). Essa junção processa e integra informações do tálamo, sistemas visuais, auditivos e somatossensorial. A JTP está envolvida na análise de sinais do ambiente externo e do próprio corpo atuando em tarefas de atenção, cognição social além do estado de repouso (ANASTASOPOULOS; BRONSTEIN, 1999; BAIER *et al.*, 2012b; DECETY; LAMM,

2007; DONALDSON; RINEHART; ENTICOTT, 2015; LOPEZ *et al.*, 2011; VENTRE-DOMINEY, 2014).

A alteração no controle postural, causando desequilíbrio e quedas é ocasionado por falhas em qualquer um dos sistemas envolvidos (SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2003). Estas alterações são observadas por diversos fatores, podendo estar relacionado ao declínio do sistema fisiológico e comportamental, alterações posturais, perda de respostas adaptativas e alterações cognitivas. (KO; NEWELL, 2016).

Algumas doenças que causam lesão cerebral, como o acidente vascular cerebral (AVC), podem levar ao mal desempenho postural, comprometendo a orientação postural a estabilidade e o equilíbrio (MARQUER; BARRA, 2014; PÉRENNOU *et al.*, 2001).

1.2. Percepção de Verticalidade Visual

A orientação vertical é a posição mais empregada para a realização das atividades funcionais diárias. Existem dois tipos de conceitos de vertical que são os mais utilizados dentre os numerosos existentes: a vertical física e a vertical comportamental.

A primeira configura a única coordenada absoluta formada pelo direcionamento da gravidade. Já a segunda resulta na orientação do corpo em relação ao vetor de gravidade terrestre, o que estabelece o desempenho interno da verticalidade cooperando no controle do equilíbrio postural. Evidências indicam que a concepção da vertical comportamental ocorre no SNC (em especial na JTP) com a integração multissensorial e cognitiva (PÉRENNOU *et al.*, 2008). Mediante as informações sensoriais que intervêm sobre as sensações de verticalidade do indivíduo. Sendo traçado pelas diferentes categorias de percepção subjetivas de verticalidade (PÉRENNOU *et al.*, 2008; LOPEZ *et al.*, 2011).

A habilidade do ser humano em julgar a horizontal ou vertical verdadeira é chamada de percepção gravitacional (FRIEDMANN, 1970; BRONSTEIN, 1999). Incorporado a esta percepção, está o conceito de verticalidade que abrange a

identificação e reconhecimento da verticalidade dos objetos por meio do tato ou visão, a habilidade de compreender a sua própria verticalidade quando o corpo está na posição ortostática (BRONSTEIN, 1999). A interação dos sistemas vestibular, visual e somatossensorial é necessária para a percepção de verticalidade do corpo na posição vertical (ortostática) (FRIEDMANN, 1970).

Indivíduos normais possuem a capacidade de posicionar visualmente uma linha vertical quase sem angulações com a Terra (MOLINA *et al.*, 2019; SAEYS *et al.*, 2012). A avaliação desta habilidade é realizada pela percepção subjetiva vertical visual (VV) (BRANDT; DIETERICH; DANEK, 1994; SAEYS *et al.*, 2012; ZWERGAI *et al.*, 2009), sendo conhecida como um teste habitual e sensível para a perda unilateral da função otolítica (GRETTY *et al.*, 1992).

A capacidade de orientarem seus próprios corpos corretamente na vertical sem a utilização na visão, também é uma habilidade de indivíduos saudáveis, sendo avaliada pela subjetiva vertical postural (VP) (BISDORFF *et al.*, 1996; MAZIBRADA *et al.*, 2008).

Outra competência de indivíduos saudáveis é utilizar as mãos para posicionar um bastão na posição vertical sem a colaboração da visão. Esta competência é avaliada através da subjetiva vertical proprioceptiva (VPr; em inglês denominada de *haptic vertical*), operada essencialmente pelo sistema somatossensorial (BRONSTEIN *et al.*, 2003; SHARPE, 2003).

A VV repercute o processamento de informações sensoriais procedentes do sistema visual e sistema vestibular em centros cerebrais superiores, como córtex vestibular e tálamo (CLARKE *et al.*, 2001; BISDORFF *et al.*, 1996; TROUSSELARD *et al.*, 2004). A comunicação se inicia no labirinto, no qual os órgãos otolíticos identificam a cabeça posicionada verticalmente pela ação da gravidade gerando impulsos nervosos para o córtex cerebral, levando informações sobre a percepção espacial. A informação parte do nervo vestibular indo até os núcleos vestibulares localizados na ponte e bulbo chegando ao córtex vestibular por projeções vestibulares oriundas do córtex cerebral bilateral (MCCREA, GDOWSKI; LUAN, 2001).

O sistema vestibular tem grande importância na função de percepção espacial (OGDEN; GOLDBERG, 2002). Baggio *et al.* (2016) demonstraram que são

necessárias diferentes áreas cerebrais para obter o processamento da informação espacial referente ao controle postural e a posição vertical.

Alguns trabalhos demonstraram que, apesar da dominância de um sistema sensorial em cada tipo de percepção de verticalidade, há vários outros sistemas sensoriais importantes para sua determinação (PAVLOU *et al.*, 2003; BRONSTEIN *et al.*, 2003; PÉRENNOU *et al.*, 2008; SAEYS *et al.*, 2010). Neste contexto, foram demonstradas atuações dos sistemas interoceptivo (MITTELSTAEDT, 1998; TROUSSELARD *et al.*, 2004; CARRIOT *et al.*, 2011), somatossensorial, (ANASTASOPOULOS; BRONSTEIN, 1999; PÉRENNOU *et al.*, 2008; SAEYS *et al.*, 2012) na VV. Esses sistemas possuem função suplementar a fim de melhorar o desempenho da VV com importante papel em especial frente a lesões do sistema vestibular (BARRA *et al.*, 2010).

Apesar de ainda existir diversas dúvidas sobre o conhecimento do processo neural que envolve a percepção de verticalidade, entender o seu modelo interno é relevante para a melhor compreensão do controle postural.

Há teorias que indicam que o processo de construção da representação interna originava-se das aferências sensoriais em direção ao processamento cortical, de forma ascendente (*bottom-up process*), representando um processo automático de integração multissensorial (MERFELD; ZUPAN; PETERKA, 1999; KAPTEIN; GISBERGEN; VAN, 2004; BARRA *et al.*, 2010). Evidências atuais sugeriram que o processo da representação interna de verticalidade envolve a inter-relação dos sistemas cognitivo, sensorial e motor. Este modelo indicou que a construção da representação interna ocorre do córtex para centros mais inferiores (*top-down process*) (BARRA *et al.*, 2010)

Como método de avaliação, já foram descritas diversas formas de mensurar a VV. Existe o método balde (COHEN; SANGI-HAGHPEYKAR, 2012; PISCICELLI; PERENNOU, 2016; SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2018; ZWERGAL *et al.*, 2009), da cúpula (BJASCH *et al.*, 2012; PISCICELLI E PÉRENNOU, 2016), do bastão luminoso (BARRA *et al.*, 2010; PÉRENNOU *et al.*, 2008; PISCICELLI E PÉRENNOU, 2016) e mais atualmente, da realidade virtual (CHIAROVANO *et al.*, 2018).

O método balde foi descrito como uma forma simples, prática e de baixo custo para aplicação (Figura 2). O indivíduo permanece sentado, com o rosto inserido no balde sem enxergar fora do limite deste. O examinador então, gira o balde tanto no sentido horário como anti-horário colocando-o em várias posições para a testagem.

Figura 2 - Esquemática da avaliação do método do balde para avaliação da VV.

Fonte: Elaborado pelo NeuroModulabBrainSMC lab-USPRP FMRP-USP para o presente estudo (2020).

O examinado deve verbalizar para qual direção deve ser ajustado o balde a fim de que a linha no fundo esteja na vertical verdadeira. Por fim, o examinador afere em graus o desvio em uma escala justaposta no exterior do balde (COHEN; SANGI-HAGHPEYKAR, 2012; PISCICELLI; PERENNOU, 2016; ZWERGAL *et al.*, 2009). Santos-Pontelli *et al.* (2016) utilizaram em seu estudo um inclinômetro digital no exterior do balde para mensurar o desvio com mais precisão.

Uma forma mais atual de avaliar a VV é o método dos óculos de realidade virtual. Além dos óculos, utiliza um controle remoto via bluetooth para o ajuste da vertical verdadeira, e um software para mensurar o desvio. É uma forma bem fidedigna de mensurar numericamente, além de ser pequeno, leve e portátil (CHIAROVANO *et al.*, 2018). A Figura 3 ilustra o método balde (a) e o método óculos de realidade virtual (b).

Figura 3 - Imagem de métodos de avaliação da VV.

Fonte: Adaptado de (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016 e CHIAROVANO *et al.*, 2018).

Legenda: Método Balde (a) e Método de Realidade Virtual (b).

Os erros da vertical obtida pelo indivíduo na avaliação da VV são medidos em graus e definidos como positivos para os desvios no sentido horário (para o lado direito do indivíduo), e negativos no sentido anti-horário (para o lado esquerdo do paciente) (KANASHIRO *et al.*, 2007).

Diversos estudos já foram realizados com o objetivo de determinarem, em graus, valores de normalidade. De acordo com Friedmann (1971), a média dos desvios na percepção da vertical, considerada normal é entre os valores -2 e +2 graus. Kheradmand *et al* (2015) também utilizou os mesmos valores de desvios considerados normais. As pequenas alterações de valores, pode ser explicada pelos diferentes métodos de avaliação utilizado em cada estudo.

As alterações da VV em indivíduos saudáveis apresentam intervalos de confiança maiores nas faixas etárias mais elevadas. Kanashiro *et al.* (2007), não encontraram diferença relevante entre as faixas etárias, porém conforme há um aumento na idade os desvios padrões e o intervalo de confiança ficam maiores.

No estudo realizado por Dieterich e Brandt (1993) foi encontrado um desvio padrão maior em indivíduos acima de 60 anos (DIETERICH; BRANDT, 1993). Acredita-se que o declínio dos sistemas motores e sensoriais devido ao processo normal de envelhecimento do labirinto e do SNC, faz com que a referência interna de verticalidade possa sofrer alterações, aumentando o desvio padrão e aumentando o risco de quedas (BALOH *et al.*, 2006; BARBIERI *et al.*, 2010).

As alterações da VV em indivíduos saudáveis apresentam intervalos de confiança maiores nas faixas etárias mais elevadas (KANASHIRO *et al.*, 2007). Kanashiro *et al.* (2007) não encontraram diferença relevante entre as faixas etárias, porém conforme há um aumento na idade os desvios padrões e o intervalo de confiança ficam maiores, como demonstra a Tabela 1.

Tabela 1 – Tabela demonstrativa do desvio padrão e intervalo de normalidade da VV comparado com a faixa etária

Faixa etária (anos)	n	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança (graus)
<30	59	0,64	0,04 a 0,38
30 a 39	28	0,67	-0,12 a 0,40
40 a 49	28	0,60	0,02 a 0,49
50 a 59	24	1,04	-0,38 a 0,50
60 a 69	14	0,90	-0,63 a 0,41
>70	07	1,17	-0,41 a 1,75

Fonte: Adaptado de (KANASHIRO *et al.*, 2007).

O aumento da perda de equilíbrio e quedas com o avançar da idade são comuns. Cerca de 79% dos indivíduos acima de 65 anos que procuraram ajuda devido a tontura, não apresentaram causa específica, descartando doenças mais sérias. Receberam assim o diagnóstico de desequilíbrio associado a idade. Esse dado pode ser explicado pela diminuição idade-dependente dos neurônios do gânglio vestibular podendo estar relacionado ao desequilíbrio em idosos (BALOH *et al.*, 2006; PARK *et al.*, 2001).

Além das alterações da VV pelo avançar da idade, lesões no hemisfério cerebral também podem apresentar alteração na percepção verticalidade (BAIER *et al.*, 2012; MARQUER; BARRA, 2014; PÉRENNOU *et al.*, 2008; YELNIK *et al.*, 2002). Cerca de 94% dos indivíduos com lesão unilateral do tronco cerebral apresentam inclinação da VV (ZWERGAL *et al.*, 2009).

As lesões unilaterais do sistema vestibular parieto-insular resultam em inclinações da VV contralateral a lesão. Nas lesões unilaterais de tálamo os desvios da VV pode ser tanto ipsilateral quanto contralateral a lesão (LOPEZ *et al.*, 2009).

Como foi citado acima, estudos demonstraram que a lateralidade da lesão também pode influenciar na alteração da VV. Há descrições de que pacientes com lesões encefálicas a direita apresentaram maiores alterações na VV quando comparados com lesões à esquerda, mostrando assim que o hemisfério cerebral direito detém um papel importante na função do desempenho e integração da verticalidade (MARQUER; BARRA, 2014; PÉRENNOU *et al.*, 2008). Dentre as doenças neurológicas, Molina *et al.* (2019) comprovou em seu estudo que o AVC é a doença cérebro vascular que mais apresenta alterações da VV.

Há na literatura um aumento gradativo das publicações acerca das percepções de verticalidade especialmente em pacientes acometidos com AVC. Isso se dá pelo reconhecimento das alterações posturais e das alterações de percepções de verticalidade encontradas nestes indivíduos (MARQUER; BARRA, 2014; MOLINA *et al.*, 2019; PÉRENNOU *et al.*, 2008).

Funk *et al.* (2011) observaram que a alteração da VV está associada ao desequilíbrio e baixa independência funcional após AVC. Por volta de 40 a 57% dos pacientes com AVC apresentam alterações na percepção de verticalidade, correlacionando com um prognóstico deficitário de equilíbrio e funcionalidade (YELNIK *et al.*, 2002).

A inclinação da VV após o AVC está relacionada ao local da lesão. Em geral, a inclinação é contralateral à lesão encefálica, porém foi encontrada em uma pequena parte dos pacientes uma inclinação ipsilateral (MARQUER; BARRA, 2014; PÉRENNOU *et al.*, 2008).

Visto que o AVC é a doença mais incapacitante do mundo, são necessários mais estudos sobre os recursos de reabilitação que podem melhorar o equilíbrio, controle postural, verticalidade e a funcionalidade dessa população (ANTAL, *et al.*, 2017; FREGNI *et al.*, 2007; SKOLARUS *et al.*, 2014; WINNICK *et al.*, 2017).

1.3. Neuromodulação Transcraniana Não Invasiva

A estimulação elétrica cerebral se iniciou na Roma Antiga por volta de 43 a 48 depois de Cristo aplicada em um peixe elétrico envolto na cabeça do indivíduo com o intuito de aliviar dores de cabeça.

No século XIX, surgiram experimentos utilizando a estimulação elétrica do cérebro, conhecida até então como eletroconvulsoterapia, realizados em animais e nos estudos de doenças, como: problemas mentais, epilepsias, depressão entre outros (PRIORI, 2003).

Durante o século XX, Penfield que estudava a estimulação elétrica, mapeou as representações somatotópicas do corpo humano nos córtex sensorial e motor, conhecido hoje como “homúnculos de Penfield”.

Com a evolução e ampliação dos estudos em 1985, na Inglaterra, foi desenvolvida a Estimulação Magnética Transcraniana, técnica de indução de pulsos eletromagnéticos capazes de excitar o córtex motor, provocando movimentos involuntários na região do corpo equivalente à região do córtex que foi estimulada. Foi a partir deste estudo que se deu o surgimento das técnicas de estimulação cerebral não invasivas (NBIS) (BARKER; JALINOUS; FREESTON; 1985).

Atualmente, há evidências da efetividade da neuromodulação transcraniana não-invasiva para tratamento de distúrbios motores, doenças psiquiátricas como depressão, e doenças neurológicas (FITZGERALD, P.B, 2020; OVADIA-CARO *et al.*, 2019; WONG *et al.*, 2019; BASHIR *et al.*, 2010; BRUNONI *et al.*, 2012; HORVATH *et al.*, 2011; UTZ *et al.*, 2010; ROSSI *et al.*, 2009). Dentre as técnicas de neuromodulação, podemos citar a estimulação magnética transcraniana (EMT), a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição (HD-ETCC).

A EMT apresentou-se eficaz para o estudo das vias motoras e para o mapeamento topográfico não-invasivo do córtex motor humano (BRASIL-NETO *et al.*, 2003), e com estímulos magnéticos repetidos, aplicados sobre o córtex motor humano, produzem alterações da excitabilidade cortical (BRASIL-NETO, 2012; PASCUAL-LEONE *et al.*, 1994). Já foi descrita a utilização da EMT para pesquisar as

alterações das vias motoras em doenças neurológicas (HALLETT, 2007), além da sua utilização terapêutica experimental, principalmente em doenças neuropsiquiátricas (GEORGE, 2010).

O aparelho de EMT fundamenta-se na geração de pulsos magnéticos intensos e curtos que produzem uma corrente pulsada em uma bobina. O campo magnético é conduzido por essa bobina que permanece em contato com o couro cabeludo do indivíduo encaminhando-se para a área cortical (BRASIL-NETO *et al.*, 2003; BESTMANN *et al.*, 2008). Quando gerada uma corrente elétrica, ela passa pela bobina produzindo um campo magnético de alta intensidade e breve duração (BRASIL-NETO, 2017), resultando em uma sensação de contração rápida dos músculos do couro cabeludo (ROSSI, 2009).

Essa estimulação gera diferentes efeitos neuronais e comportamentais, de acordo com a função correspondente à região cerebral estimulada (HEINRICHS, 2012a; ROSSINI; ROSSI, 2007). Esta técnica é descrita como indolor (ROSSINI; ROSSI, 2007) e o tipo de bobina utilizada influencia na área e profundidade de estimulação (BRASIL-NETO, 2017; ROSSI, 2007).

O formato do pulso do EMT pode ser bifásico, possuindo componentes positivo e negativo, ou monofásicos, utilizados geralmente em protocolos experimentais (BRASIL-NETO, 2017). Ao impulso ultrapassar o couro cabeludo e calota craniana (GROPPA *et al.*, 2012), ele percorre para as regiões do córtex motor alcançando primeiramente as zonas neuronais mais superficiais para depois atingir as regiões mais profundas da membrana, para assim ter a despolarização. A transmissão do impulso é feita do trato piramidal para a medula espinhal, nervo e músculos, ocorrendo o potencial motor evocado do músculo contralateral ao lado estimulado (NITSCHKE; PAULUS, 2000; ROSSINI *et al.*, 2015).

Outra estimulação bastante utilizada, é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Esta é capaz de modular a atividade cortical, sem agir diretamente nos neurônios, minimizando assim, os efeitos adversos (LAPENTA *et al.*, 2014). É uma técnica acessível de fácil execução (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007; UTZ *et al.*, 2010).

O ETCC utiliza-se de equipamentos menos complexos que a EMT, de fácil portabilidade e baixo custo (BIKSON *et al.*, 2016; FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007). Ademais, a ETCC permite a estimulação fictícia, o placebo (sham), sendo excelente para protocolos experimentais (CHARVET *et al.*, 2015; GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006).

O recurso utilizado nesta técnica são dois eletrodos, um cátodo e um ânodo, envoltos por um material esponjoso, molhados em solução salina, sem contato direto com a pele, precavendo de reações indesejáveis (NITSCHKE; PAULUS, 2000; NITSCHKE *et al.*, 2008).

Esta técnica é polaridade dependente, ou seja, enquanto a estimulação catódica diminui a excitabilidade cortical em função de hiperpolarização da membrana, a estimulação anódica aumenta essa excitabilidade por despolarização da membrana Neuronal (BIKSON; RAHMAN, 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2000, SANTOS; EDWARDS, 2019).

Brunoni *et al.* (2012) relataram que a utilização da ETCC pode apresentar efeitos leves com pequena duração, podendo apresentar formigamento, prurido e desconforto transitório, sem evidências de danos cerebrais (BRUNONI *et al.*, 2012).

A distribuição da corrente elétrica depende das características físicas de cada indivíduo, do tamanho do eletrodo utilizado, da intensidade escolhida e do tempo de aplicação. (DATTA *et al.*, 2009; MONTE-SILVA *et al.*, 2013; SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016). A variabilidade da distribuição está representada na Figura 4.

Figura 4 – Imagem da distribuição da corrente elétrica da ETCC convencional em diferentes características físicas

Fonte: Adaptado de (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016).

Legenda: Os dois eletrodos foram situados na junção temporoparietal bilateralmente.

A ETCC de alta definição (HD-ETCC) é outro método não invasivo de estimulação transcraniana por corrente contínua. Esta técnica se diferencia da ETCC convencional pois atinge uma região mais específica. No ETCC convencional, embora a corrente penetre o córtex, os grandes eletrodos não deixam que o estímulo seja centralizado, se espalhando para o cérebro, já no HD-ETCC a utilização de eletrodos menores, gera estímulos mais focalizados (DATTA *et al.*, 2009).

A montagem é feita com um eletrodo central, podendo ser anódico ou catódico, e 2 ou mais eletrodos periféricos com polaridades opostas ao central. Este método utiliza-se de eletrodos menores que operam com gel ao invés de solução salina. A distância entre um eletrodo e outro pode variar de 3 a 7 cm (DATTA *et al.*, 2009; EDWARDS *et al.*, 2013). O estudo de Edwards *et al.*, (2013) demonstraram que a montagem 4x1 (sendo um eletrodo central e quatro periféricos), é uma montagem segura e confortável, apresentando um estímulo bem focalizado no eletrodo central,

comparados ao ETCC convencional. O foco a profundidade e a intensidade da estimulação da HD-ETCC depende da intensidade da corrente e da distância entre os eletrodos (EDWARDS *et al.*, 2013). Na figura 5 podemos observar a diferença entre a ETCC e a HD-ETCC.

Figura 5 – Montagem ETCC convencional e ETCC de alta definição (HD-ETCC).

Fonte: Adaptado de (REINHART *et al.*, 2017).

Legenda: (a): Montagem do ETCC convencional, com dois eletrodos grandes; (b): ETCC de alta definição (HD-ETCC), com 4 eletrodos pequenos, e seus respectivos fluxos de corrente.

O princípio fundamental da ETCC e da HD-ETCC é promover o aumento da excitabilidade cortical da área desejada ou inibir redes neuronais para o melhor funcionamento cerebral. Esta excitabilidade, pode aumentar ou diminuir dependendo da intensidade e duração, sendo capaz de durar minutos ou até horas pós estimulação (KINCSES *et al.*, 2004; PAULUS, 2003).

Alcançando a excitabilidade cortical desejada, conseqüentemente há um aumento do desempenho funcional daquela região, viabilizando a facilitação do potencial de longo prazo (LTP) entre os neurônios ali envolvidos (KLEIN *et al.*, 2004; NITSCHKE *et al.*, 2002; PARK, SEO, KIM, & KO, 2014). Os efeitos prolongados encontrados podem auxiliar no processo de aprendizagem e propiciar o alcance de novas habilidades e aptidões (BRASIL-NETO, 2012; FLOEL, 2014 KINCSES *et al.*, 2004; REIS *et al.*, 2008).

Devido à grande evolução de pesquisas na área da neuromodulação transcraniana não invasiva, e a preocupação com a utilização dos equipamentos, foi criado com base em estudos científicos diretrizes de segurança e forma de aplicação, a fim de poupar efeitos adversos (BIKSON *et al.*, 2013, 2016; ROSSI *et al.*, 2009; ROSSINI *et al.*, 2015).

Como já foi citado, a junção temporoparietal (JTP) tem um papel importante, porém ainda pouco estudado, no controle postural, na percepção de verticalidade (DONALDSON; RINEHART; ENTICOTT, 2015), e na dominância do hemisfério direito (BAIER *et al.*, 2012b; DIETERICH *et al.*, 2003; KARNATH *et al.*, 2005; LOPEZ *et al.*, 2011; SANTOS E EDWARDS, 2019).

A JTP uma área anatômica significativa para tratamento de distúrbios após AVC por se tratar de um local de integração e de processamento multissensorial (KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2013; PÉRENNOU *et al.*, 2000). Um estudo demonstrou que a ETCC aplicada na JTP posterior resulta em respostas corticais vestibulares com aumento nos limiares do reflexo vestibulo-ocular em adultos saudáveis (KYRIAKARELI *et al.*, 2013). A figura 6 demonstra anatomicamente a JTP.

Figura 6 – Figura demonstrativa da Junção temporoparietal

Fonte: Adaptado de (QUESQUE F., BRASS M., 2019).

Evidenciamos que é possível alterar a percepção de verticalidade visual em indivíduos saudáveis aplicando a ETCC convencional com montagem bilateral sobre a JTP, provocando uma inclinação da percepção de verticalidade visual VV em direção oposta ao eletrodo catódico (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016). Em outro estudo, observamos respostas significativas do mesmo protocolo de ETCC no controle postural de pacientes com AVC (BABYAR, *et al.*, 2016).

A linha de pesquisa de ETCC com paciente com AVC tem crescido com o passar dos anos e tem demonstrado ser um importante recurso de tratamento, melhorando a funcionalidade desta população (ANDRADE E OLIVEIRA, 2015). Porém, ainda há diversas lacunas no conhecimento dos efeitos da HD-ETCC na percepção de verticalidade visual e na reabilitação de pacientes neurológicos. Há uma latente necessidade em desenvolver novos protocolos de reabilitação para percepções de verticalidade e a ação da retenção do efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição na JTP.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Analisar se há efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição com polaridade central catódica, aplicada sobre a junção temporoparietal do hemisfério cerebral direito e hemisfério cerebral esquerdo por um período de 20 minutos na intensidade de 2mA, no julgamento da vertical visual de adultos saudáveis.

2.2. Objetivos específicos

- Observar a direção da inclinação no julgamento da vertical visual após a estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição com polaridade central catódica aplicada sobre a junção temporoparietal do hemisfério cerebral direito e hemisfério cerebral esquerdo por um período de 20 minutos na intensidade de 2mA, em adultos saudáveis.
- Comparar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição com polaridade central catódica no julgamento da vertical visual observados após a estimulação da junção temporoparietal do hemisfério cerebral direito com a estimulação da junção temporoparietal do hemisfério cerebral esquerdo de adultos saudáveis.
- Analisar a retenção do efeito durante o período de até 60 minutos após estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição com polaridade catódica, aplicada sobre a junção temporoparietal do hemisfério cerebral direito e hemisfério cerebral esquerdo, no julgamento da vertical visual de adultos saudáveis.
- Analisar o grau de desconforto após a estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição, com polaridade catódica aplicada sobre a junção

temporoparietal do hemisfério cerebral direito e hemisfério cerebral esquerdo na intensidade de 2mA, em adultos jovens saudáveis.

- Verificar a segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição com polaridade catódica, aplicada sobre a junção temporoparietal do hemisfério cerebral direito e hemisfério cerebral esquerdo por um período de 20 minutos com intensidade de 2mA, em adultos jovens saudáveis.

3. HIPÓTESES

- Serão observados efeitos significativos (acima da faixa de normalidade) no julgamento da vertical visual após estimulação em hemisfério direito quanto esquerdo.
- Os efeitos da estimulação com polaridade catódica no hemisfério cerebral direito e esquerdo promoverão uma inclinação da vertical visual com direção oposta ao hemisfério cerebral estimulado.
- Os efeitos sobre o julgamento da vertical visual serão maiores quando estimulado o hemisfério cerebral direito, visto que evidências prévias apontam para uma possível dominância hemisférica direita no que diz respeito à percepção de verticalidade.
- Haverá retenção dos efeitos de ambas as condições de estimulação, sendo a estimulação no hemisfério cerebral direito, em comparação ao esquerdo, mais prolongado na inclinação da vertical visual.
- É esperado uma boa tolerância ao protocolo de estimulação.
- São esperados poucos eventos adversos, visto que já foi realizado um estudo prévio usando a mesma intensidade de estimulação.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Ensaio clínico cruzado, randomizado, duplo-cego que seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para elaboração e escrita.

4.2. População e Amostra

Foram admitidos indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto -USP (HCFMRP-USP) (Anexo B). O período de inclusão no estudo foi de abril a outubro de 2018 e janeiro a agosto de 2019, no HCFMRP-USP. Diante disso, os sujeitos que foram elegíveis para inscrição no estudo que preencheram os seguintes critérios abaixo:

4.2.1. Critério de Inclusão

- Idade entre 18 e 50 anos, ambos os sexos;
- Destros;
- Sem alterações visuais ou corrigida ao normal;
- Sem histórico de enxaqueca;
- Ausência de diagnóstico de distúrbios vestibulares, metabólicos, neurológicos e psiquiátricos;

- Ausência de contraindicação para HD-tDCS (exemplo: objeto de metal e lesão local) (ANTAL *et al.*, 2017).

4.2.2. Critério de Exclusão

- Canhotos ou ambidestro;
- Tabagista;
- Uso de medicação psicotrópica ou analgésico de uso contínuo;
- Não assinaram o TCLE para a participação no estudo.

4.3. Procedimento do Estudo

Após a triagem inicial para inclusão ou exclusão no estudo e assinatura do TCLE, os voluntários responderam a um questionário com dados pessoais, demográficos, e informações clínicas como os medicamentos utilizados (Apêndice A). Posteriormente foi realizada uma avaliação clínica, e em seguida foi realizado o protocolo de estimulação transcraniana e as avaliações da VV.

4.3.1. Avaliação Clínica

A avaliação clínica foi composta por dois testes para descartar qualquer tipo de alterações no sistema vestibular sendo um critério de exclusão para o estudo:

- **Teste *Thrust* Cefálico (horizontal e vertical)**

No teste de Thrust cefálico o investigador realiza, tanto no plano horizontal como no vertical, movimentos de impulso rápidos com a cabeça. Com este teste

conseguimos perceber se há a presença de labirintopatia. Quando positivo há o aparecimento de nistagmo ou movimento ocular sacádico de correção (BAGGIO *et al.*, 2016).

- **Teste de *Shake* Cefálico (horizontal e vertical)**

Neste teste o examinador realiza movimentos de balanço da cabeça com amplitude de mais ou menos 30 graus, na vertical e horizontal. No aparecimento de nistagmo ou movimento ocular sacádico de correção, o teste é positivo para lesão vestibular bilateral (BAGGIO *et al.*, 2016).

4.3.2. Avaliação da Percepção de Verticalidade Visual

A VV foi determinada usando óculos de realidade virtual da marca Gear VR Samsung com um telefone Galaxy Samsung S7 (Figura 7a) e o aplicativo “3D Visual Subjetivo Imersivo Visual Vertical” (3DI-VV). Para avaliar a percepção da verticalidade visual, os participantes se sentaram em uma cadeira com encosto e apoio para os pés. O estímulo visual fornecido foi uma haste (como mostrado na figura 7b) que inclinou sua borda superior no sentido anti-horário (sinal negativo; -VV) e no sentido horário (sinal positivo; +VV). Os sujeitos relatavam verbalmente a direção em que a haste (-VV ou +VV) estava e qual movimento era necessário fazer para que a haste voltasse para a posição vertical em relação a terra. Assim que a haste estivesse na posição vertical o participante avisava o examinador com comando verbal “pare”. A faixa normal para a VV descrita é entre -2° e $+2^{\circ}$ (FRIEDMAN, 1970 ; KHERADMAND A *et al.*, 2015).

O examinador utilizou um *joystick* (Figura 7a e 7b) para mover a haste de acordo com o comando do participante. Antes de iniciar as avaliações, todos os sujeitos praticavam pelo menos quatro vezes com os óculos de realidade virtual para excluir o efeito de aprendizado (baseline). A avaliação da VV consistiu em 4 ensaios em ordem aleatória, 2 começando com a borda superior da haste no sentido anti-horário e 2 no sentido horário. Todos os sujeitos foram instruídos a fazer quantas correções

necessárias. O resultado da VV foi expresso pela média dos 4 ensaios de VV em graus.

Figura 7 – Exemplo do óculos de realidade virtual com joystick e posicionamento do HD-ETCC com a avaliação da VV

Fonte: (a) Adaptado do site (<https://www.samsung.com/br/wearables/gear-vr4-r325/>). (b) Imagem disponibilizada pela autora para o presente estudo (2020).

Legenda: (a): Imagem demonstrativa do óculos de realidade virtual e joystick utilizado no estudo; (b): Figura representativa da configuração dos eletrodos e imagem da aplicação do HD-ETCC com a avaliação da VV.

A avaliação da VV foi realizada em vários momentos relacionamento à intervenção do HD-ETCC: T0: linha de base; T1: 30 segundos após o início da estimulação; T2: 10 minutos de HD-ETCC; T3: 20 minutos (antes da desaceleração); T4: 0 minutos, imediatamente após a desaceleração; T5: 10 minutos após HD-ETCC ; T6: 20 minutos após o HD-ETCC; T7: 30 minutos após o HD-ETCC; T8: 40 minutos após o HD-ETCC; T9: 50 minutos após o HD-ETCC; T10: 60 minutos após HD-ETCC. O esquema do protocolo de avaliação está representado na Figura 8.

Figura 8 - Esquema do protocolo de avaliação HD-ETCC

Fonte: Figura elaborada pela autora do estudo.

4.3.3. Protocolo de Estimulação

A estimulação de corrente contínua de alta definição utilizada foi do da marca Soterix Medical®, NY-USA (Figura 9).

Figura 9 - Aparelho de estimulação transcraniana não invasiva HD-ETCC da marca Soterix Medical®

Fonte: Adaptado de (<https://soterixmedical.com/4x1.php>).

Foi aplicado usando a configuração do eletrodo 3x1 (Figura 10). Para a estimulação do hemisfério direito o eletrodo central foi colocado no circuncentro de um triângulo com coordenadas em C4, T4 e P4 (sistema internacional de eletroencefalograma 10-20). Os três eletrodos periféricos foram colocados sobre o P4, C4 e T4. A mesma configuração foi aplicada para a estimulação do hemisfério esquerdo usando P3, C3 e T3 como referências para a colocação do eletrodo central. A estimulação do cátodo foi determinada no eletrodo central e no ânodo nos eletrodos circundantes.

Figura 10 - Posicionamento dos eletrodos de HD-ETCC representados por círculos na cor laranja translúcida

Fonte: Elaborado para o presente estudo (2021).

Legenda: O eletrodo central foi disposto no circuncentro das coordenadas do EEG do hemisfério direito: C4 (representada na cor verde), T4 (representada na cor amarela) e P4 (representada na cor rosa).

Os participantes receberam duas condições de estimulação em ordem aleatória de blocos cruzados: HD-tDCS catódico na JTP direita e HD-tDCS catódico na JTP esquerda. O período entre uma condição de estimulação e outra foi de no mínimo sete dias. A sessão é iniciada com 4 avaliações da VV como medida basal. Em seguida, inicia o protocolo de estimulação HD-ETCC_{3x1} com intensidade de 2mA por 20 minutos. Durante os 20 minutos de avaliação foi avaliado a VV em três momentos:

logo após a rampa de subida, após 10 minutos de estimulação e antes da rampa de descida. Após o final da estimulação, a VV foi avaliada a cada 10 minutos por um período de 60 minutos.

4.4. Segurança e Tolerabilidade

A tolerabilidade foi avaliada usando a escala visual analógica para o grau de desconforto após cada aplicação de HD-tDCS classificada de zero a dez (Figura 11). Após cada sessão, os participantes também foram instruídos a relatar quaisquer efeitos adversos relacionados ao protocolo do estudo.

Figura 11 – Escala Visual Analógica (EVA)

Fonte: Adaptado de (O'SULLIVAN, 2004).

4.5. Randomização

A randomização para as duas condições de estimulação, cátodo central direito e cátodo esquerdo com 2mA de intensidade foi realizada aleatoriamente por meio do site <https://www.randomizer.org> e pode ser observada na Figura 12.

Figura 12 - Sequência de randomização aleatorizada para as duas condições de estimulação utilizada no estudo

Randomização	
Voluntário	D = Cátodo Central HD-ETCC DIREITO E = Cátodo Central HD-ETCC ESQUERDO
V1	E/D
V2	E/D
V3	D/E
V4	D/E
V5	D/E
V6	D/E
V7	D/E
V8	D/E
V9	D/E
V10	D/E
V11	D/E
V12	D/E
V13	D/E
V14	E/D
V15	D/E
V16	E/D
V17	E/D
V18	D/E
V19	E/D
V20	D/E
V21	E/D
V22	E/D
V23	D/E
V24	D/E
V25	D/E
V26	D/E
V27	E/D
V28	E/D
V29	E/D
V30	E/D
V31	D/E
V32	D/E
V33	E/D
V34	E/D
V35	E/D
V36	D/E
V37	D/E
V38	E/D
V39	E/D
V40	E/D

Fonte: Adaptada pela autora do estudo.

4.6. Cálculo do Tamanho da Amostra

Como o presente estudo foi o primeiro a demonstrar uma alteração na percepção de verticalidade visual VV induzida por 20 minutos de 2mA HD-ETCC, o cálculo do tamanho da amostra foi restrito aos melhores dados possíveis no início do estudo. Portanto, a amostra necessária para o presente estudo foi de 40 participantes ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$, tamanho do efeito de 0,50, desvio padrão de 1,3), com base em nosso ensaio clínico randomizado anterior, onde demonstramos um desvio de VV após 20 minutos de 2mA tDCS convencional (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016). O estudo foi finalizado somente após 20 participantes em casa sequência e randomização terem o protocolo concluído.

4.7. Análise Estatística

Adotamos um modelo teórico para as características e respostas individuais como variável latente, considerada como efeito aleatório. Como efeito fixo, foram incluídas (como também sua interação) as seguintes variáveis: o tempo ("TIME") e o lado da estimulação ("SIDE", direita ou esquerda) de acordo com a seguinte equação:

$$Y_i = \beta_1 \text{SIDE}_{(RIGHT)} + \beta_2 \text{SIDE}_{(LEFT)} + \beta_3 \text{TIME}_{(in\ hour)} + \beta_4 \text{SIDE} \times \text{TIME} + Z\gamma_i$$

Onde Y é a diferença entre o VV determinado no momento da avaliação online ou offline e na linha de base; os β são os parâmetros associados à contribuição das variáveis explicáveis (efeitos fixos) e γ a contribuição individual (efeitos aleatórios). Todas as análises foram realizadas no software R.

5. RESULTADOS

Foram rastreados 50 sujeitos. Destes, sete indivíduos foram descartados no momento da entrevista inicial pois, dois tinham a dominância manual à esquerda, três apresentavam enxaqueca e os outros dois faziam uso de medicação controlada. Três participantes do estudo não deram continuidade, pois apresentaram dor de cabeça como efeito adverso após a primeira avaliação, destes, dois eram mulheres e um homem (Tabela 2). Foi aplicado a escala de EVA de desconforto para quantificar em números a dor de cabeça apresentada, representados na (Tabela 3).

Tabela 2 : Evento adverso apresentado em cada condição de estimulação HD-ETCC

Evento adverso	Cátodo central HD-ETCC Hemisfério direito	Cátodo central HD-ETCC Hemisfério esquerdo
Dor de cabeça (n)	1	2
Dor no couro cabeludo (n)	0	0
Dor no pescoço (n)	0	0
Coceira (n)	0	0
Formigamento (n)	0	0
Queimadura (n)	0	0
Sonolência (n)	0	0
Problema de concentração (n)	0	0
Mudança de humor (n)	0	0

n = número de participantes.

Tabela 3 - Escala de EVA aplicada nos voluntários que apresentaram efeito adverso em cada condição de estimulação HD-ETCC

	Escala EVA	Randomização
Voluntario 1 (mulher)	4	E/D
Voluntario 2 (mulher)	2	D/E
Voluntario 3 (homem)	5	E/D

Fonte: D= direita; E = esquerda; D/E: sequência de alocação começando com a estimulação no hemisfério cerebral direito seguido da estimulação no hemisfério cerebral esquerdo; E/D: sequência de alocação começando com a estimulação no hemisfério cerebral esquerdo seguido da estimulação no hemisfério cerebral direito. Fonte: Desenvolvido para o presente estudo.

Deste forma, foi completada a amostra de 40 indivíduos saudáveis incluídos, com média de $32,23 \pm 7,59$ anos, sendo 22 mulheres (55%) e 18 homens (45%). Durante a avaliação clínica, na aplicação do teste de *Shake* e *Thrust* cefálico, nenhum voluntário apresentou indícios de alteração vestibular, apresentando ausência de nistagmo e vertigem. Todos os 40 voluntários concluíram as duas sessões de estimulação HD-ETCC, representados na Figura 13.

Figura 13 - Fluxograma do estudo

Fonte: Desenvolvido para o presente estudo.

Legenda: D= direita; E = esquerda; D/E: sequência de alocação começando com a estimulação no hemisfério cerebral direito seguido da estimulação no hemisfério cerebral esquerdo; E/D: sequência de alocação começando com a estimulação no hemisfério cerebral esquerdo seguido da estimulação no hemisfério cerebral direito.

Foram avaliadas duas condições da HD-ETCC_{3x1}, catodo central no hemisfério direito e cátodo central no hemisfério esquerdo, durante a estimulação (T1, T2 e T3) com 2mA totalizando 20 minutos. Após o término da estimulação (de T4 a T10) foi avaliado a VV a cada 10 minutos, totalizando 60 minutos. Estes dados estão apresentados na Tabela 4.

Podemos perceber um efeito durante a estimulação e ao longo do tempo pós estimulação tanto no hemisfério esquerdo quanto no hemisfério direito (tabela 4 e figura 13). As condições HD-ETCC direita e esquerda levaram a alterações significantes na VV no hemisfério contralateral ao estimulado. Pode-se perceber uma alteração maior da VV quando estimulado o hemisfério direito comparado ao

hemisfério esquerdo. Os tamanhos dos efeitos de cada comparação estão indicados na Tabela 5.

Tabela 4. Dados descritivos da alteração na percepção de verticalidade visual com cada condição de HD-ETCC no momento da avaliação

Momentos de avaliação	Condição de estimulação	Cátodo Central Hemisfério direito	Cátodo Central Hemisfério esquerdo
		Média (DP) Mediana [IQ] Tamanho do efeito de Cohen	Média (DP) Mediana [IQ] Tamanho do efeito de Cohen
Baseline (raw data)		0.59 (0.96) 0.86 [-0.06; 1.29]	-0.27 (1.1) -0.22 [-1.25; 0.66]
Online (30s) – baseline T1-T0		-3.05 (0.58) -3.39 [-3.56; -2.71] 4.1	2.63 (0.87) 2.63 [2.86; 2.36] -2.7
Online (10 min) – baseline T2-T0		-4.32 (0.53) -4.68 [-4.54; -4.21] 4.6	3.12 (-0.16) 3.15 [3.49; 2.81] -5.2
Online (20 min) – baseline T3-T0		-4.53 (0.59) -4.83 [-4.8; -4.32] 5.1	2.99 (-0.1) 2.99 [3.51; 2.8] -4.2
Offline (0 min) – baseline T4-T0		-4.19 (0.11) -4.38 [-4.15; -4.24] 6.9	2.72 (-0.04) 2.73 [3.25; 2.32] -3.7
Offline (10 min) – baseline T5-T0		-3.54 (0.09) -3.86 [-3.55; -3.67] 5.7	2.38 (0.03) 2.54 [2.7; 2.12] -3.2
Offline (20 min) – baseline T6-T0		-3.43 (-0.06) -3.65 [-3.29; -3.61] 6.7	1.93 (0.24) 2.11 [2.36; 1.89] -2.4
Offline (30 min) – baseline T7-T0		-3.43 (0.32) -3.56 [-3.33; -3.47] 4.4	1.63 (0.36) 1.98 [1.57; 1.82] -2.1
Offline (40 min) – baseline T8-T0		-3.14 (0.30) -3.27 [-2.87; -3.26] 4.4	1.33 (0.48) 1.66 [0.93; 1.63] -1.9
Offline (50 min) – baseline T9-T0		-3.00 (0.08) -3.23 [-2.89; -2.92] 5.1	1.22 (0.39) 1.53 [1.19; 1.23] -1.6
Offline (60 min) – baseline T10-T0		-2.62 (0.50) -2.75 [-2.43; -2.61] 3.7	1.05 (0.25) 1.46 [1.09; 1.02] -1.6

Legenda: DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil.

Tabela 5. Tabela de Efeitos Fixos

	Estimativa	SE	df	valor t	valor p
Lado esquerdo	-2,3001	0,1277	1.906.973	-18.008	<2e-16 ***
Lado direito	3,22394	0,1277	1.906.973	25,363	<2e-16 ***
Hora (por hora)	0,7007	0,1458	838.4395	4,806	1,83e-06 ***
Direita x Esquerda: Tempo	-0,6601	0,2062	8.384.395	-3.201	0,00142 **

Legenda: SE: erro padrão; df: graus de liberdade.

A Figura 14 mostra as respostas individuais de VV ao longo do tempo, para cada hemisfério cerebral. Os resultados dos efeitos aleatórios dos participantes (interceptação aleatória) e residual apresentaram variância de $0,18 \pm 0,42$ e $1,85 \pm 1,36$, respectivamente. Os resultados dos efeitos fixos são apresentados na Tabela 5.

Figura 14 – Gráfico exemplificando a alteração da percepção de verticalidade durante e após a estimulação catódica HD-ETCC sobre a junção temporoparietal direita e esquerda em indivíduos saudáveis

Fonte: Desenvolvido para o presente estudo.

Legenda: A área em cinza representa a faixa de normalidade da VV.

Os efeitos da VV foram mantidos até 60 minutos após a estimulação pelo HD-ETCC no hemisfério direito, e até 20 minutos depois a estimulação pelo HD-ETCC do lado esquerdo, mostrando que os efeitos da estimulação do lado direito foram significativamente maiores que do lado esquerdo (Figura 15), determinando a dominância hemisférica direita no processamento de VV.

Figura 15 – Perfil individual da evolução da avaliação de cada indivíduo

Legenda: HD-ETCC do lado esquerdo a linha azul e o direito a linha tracejada em azul.

Em relação ao grau de desconforto e segurança, foi aplicado a escala de Escala Analógica Visual (EVA) para mensurar o grau de desconforto no momento da aplicação da corrente do HD-ETCC durante os 20 minutos. A escala foi aplicada para quantificar o incomodo tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo. A média e mediana das EVA no hemisfério direito foi de $4,01 \pm 1,05$ e 4 e no hemisfério esquerdo foi de $3,58 \pm 0,85$ e 3.

6. DISCUSSÃO

6.1 Efeitos da HD-ETCC

Este foi o primeiro estudo a descrever os efeitos da HD-ETCC de alta definição na VV durante e após uma hora de estimulação. Foi observado uma manipulação específica da direção da percepção vertical visual em adultos saudáveis com HD-ETCC, não só durante o momento da estimulação, mas com um efeito prolongado pós estimulação. Comprovamos neste estudo que a neuromodulação da região JTP no hemisfério direito e esquerdo ocasionando uma alteração na percepção de verticalidade visual contralateral ao hemisfério estimulado, com ação mais alta e duradoura quando estimulado o hemisfério cerebral direito.

No estudo de Santos-Pontelli *et al.* (2016) foi demonstrado a manipulação direção da VV com 2mA por 20 minutos, durante e após a aplicação do ETCC convencional bipolar sobre a JTP em indivíduos saudáveis. Foi utilizado duas montagens para cada indivíduo aplicada em dias diferentes (cátodo direito-ânodo esquerdo e cátodo esquerdo-ânodo direito), sendo evidenciado que a alteração da VV foi contralateral ao eletrodo cátodo com efeitos pequenos (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016). Neste presente estudo utilizamos a montagem central apenas catódica (cátodo central direito e cátodo central esquerdo) e observamos uma alteração clara com efeitos consistentes da alteração da VV contralateral a montagem do HD-ETCC posicionada na JTP, mostrando que o efeito polarizado do HD-ETCC sobre a JTP é consciente.

A montagem HD-ETCC unilateral com 2mA por 20 minutos deste estudo evidenciou provocar uma alteração da VV significativa e de longa duração comparada a curta mudança após a aplicação do ETCC convencional do estudo anterior (SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2016), comprovando assim que o efeito do HD-ETCC na excitabilidade cortical tem efeito polarizado e prolongado que o ETCC convencional (KUO *et al.*, 2013). Pode-se explicar este maior efeito e o efeito mais duradouro pela distribuição do campo elétrico, sendo mais focalizada sobre a região alvo no HD-ETCC comparado com o ETCC convencional (KUO *et al.*, 2013; MIKKONEN *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2018).

Neste estudo conseguimos verificar, pela primeira vez, o domínio do hemisfério direito para a percepção de verticalidade visual, utilizando uma técnica não invasiva de estimulação cerebral. Observamos pelas alterações maiores e mais duradouras da estimulação no hemisfério direito comparado com o hemisfério esquerdo. Já foi mostrado na literatura, por outros métodos de avaliação, a dominância do hemisfério direito sobre a VV, através de imagens de ressonância estrutural (KIRSCH *et al.*, 2016), imagens de ressonância magnética funcional (SAJ, BOREL e HONORÉ, 2019), tomografia por emissão de pósitrons (DIETERICH *et al.*, 2003), eletroencefalografia (LOPEZ, MERCIER, HALJE e BLANKE, 2011) e achados de distúrbios neurológicos que afetam a VV (BAIER *et al.*, 2012; BONAN *et al.*, 2006; PÉRENNOU *et al.*, 2008; SANTOS-PONTELLI *et al.*, 2011).

Conseguimos comprovar também um efeito considerável e contínuo na alteração da VV quando estimulado o hemisfério esquerdo, e como já foi descrito na literatura alterações da percepção de verticalidade visual em lesões cerebrais em ambos os hemisférios (BAIER *et al.*, 2012; KARNATH; DIETERICH, 2006; PÉRENNOU *et al.*, 2008). Supomos então, que é possível tratar pacientes com lesões no hemisfério esquerdo e direito com o protocolo deste estudo, não excluindo a necessidade de novos estudos aplicando este protocolo em pacientes com disfunções da VV a fim de observar a resposta terapêutica da intervenção.

Ao comparar dois ensaios clínicos distintos, há limitações inerentes às peculiaridades de cada desenho experimental e população estudada. Mesmo diante deste fato, a superficial comparação dos resultados do presente estudo com protocolo de HD-ETCC aplicado sobre TPJ durante 20 minutos com os achados de nosso estudo anterior que avaliou os efeitos do protocolo de HD-ETCC aplicado durante 2 minutos (SANTOS *et al.*, 2018) revela diferenças dignas de discussão. É de conhecimento da área que o efeito de ETCC (e HD-ETC) depende de dose da estimulação, a qual pode estar relacionado à área de contato com o couro cabeludo, tamanho, posição e distância dos eletrodos, a intensidade da corrente e a duração da estimulação (BIKSON *et al.*, 2016). No estudo anterior em que aplicamos a HD-ETCC de 2mA por 2 minutos observamos uma alteração média da VV de 1,23 graus (SANTOS *et al.*, 2018). Neste estudo, a aplicação de 2mA durante 20 minutos apresentou uma alteração média (em T5) de 3,54 graus, mostrando assim que é possível modificar a dose aumentando apenas a duração da estimulação, provocando

efeitos maiores. Evidências anteriores mostraram que a lesão cerebral e o local da lesão podem influenciar a alteração da VV, correlacionado com outros déficits sensório-motores (BABYAR; PETERSON; REDING, 2017) e distribuição do fluxo quando a estimulação for aplicada no hemisfério lesionado (BIKSON *et al.*, 2018).

Os resultados deste trabalho produziu evidências robustas para a condução futura dos efeitos da HD-ETCC em pacientes com alterações da VV após AVC e lesões cerebrais. É interessante cogitar estudos sobre a quantidade de sessões da aplicação do HD-ETCC a fim de induzir efeitos mais significativos e duradouros nesta população. Seguramente, este trabalho contribuirá para futuras pesquisas na área de neuromodulação para reabilitação de pacientes após AVC.

6.2 Grau de desconforto e segurança

Pela focalidade encontrada na HD-ETCC comparada à ETCC convencional, há maiores chances de incomodo pela corrente durante a aplicação, portanto é necessário um cuidado com as estratégias que diminuem este desconforto, como a região a ser estimulada, gel condutor, modo de aplicação e intensidade (DATTA *et al.*, 2009).

Já foi relatado na literatura a utilização de anestésicos tópicos contendo benzocaína para alívio do desconforto (GULEYUPOGLU *et al.*, 2014). Utilizamos uma intensidade de corrente neste estudo de 2mA em indivíduos saudáveis, não utilizando população de risco (idosos, crianças, pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos) (BIKSON *et al.*, 2016). Esta é uma intensidade de fácil tolerabilidade, destacando a estimulação de alta definição com um método eficaz e seguro (BORCKARDT *et al.*, 2012). Estudos já demonstraram boa aceitação de até 4mA em uma sessão em pacientes com AVC utilizando a ETCC convencional (CHHATBAR *et al.*, 2017).

Neste estudo os voluntários saudáveis relataram apenas desconfortos leves de coceira, sensação de calor ou um leve formigamento no local do eletrodo no início da estimulação que diminuía e até desaparecia conforme o tempo de estimulação (20 minutos). Foi apresentado neste estudo apenas 3 efeitos adversos leves (cefaleia) após o primeiro dia de avaliação, dando descontinuidade no estudo. Os resultados

eram esperados, não apresentado nenhum efeito adverso grave e estão dentro dos limites de segurança recomendados (BIKSON *et al.*, 2016).

6.3 Limitações

No presente estudo avaliamos apenas indivíduos saudáveis destros. Sabemos que nos canhotos o hemisfério dominante é o esquerdo, sua função cortical é diferente dos indivíduos destros (DIETERICH *et al.*, 2003), sendo necessária assim uma confirmação da ação da estimulação transcraniana não invasiva HD-ETCC nesta população.

Ademais, a restrição a uma população de indivíduos saudáveis e jovens, com idade média de $32,23 \pm 7,59$ anos, pode limitar a validade dos achados, contando com o efeito do envelhecimento natural relacionado a VV já descrito anteriormente (MOLINA *et al.*, 2019), sendo necessárias investigações mais adicionais para outras populações, afim de determinar as alterações da percepção de verticalidade visual em pacientes que tiveram AVC.

7. CONCLUSÕES

De forma geral, podemos concluir que a HD-ETCC catódica sobre a junção temporoparietal tanto no hemisfério esquerdo ou direito, induz uma alteração da percepção de verticalidade visual temporária em indivíduos saudáveis.

As conclusões específicas compreendem em:

- A HD-ETCC aplicada tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo por um período de 20 minutos na intensidade de 2mA induz uma inclinação no julgamento da vertical visual contralateral ao lado estimulado em adultos saudáveis.
- O protocolo de HD-ETCC induz maior efeito quando aplicado no hemisfério direito em relação ao esquerdo, comprovando a dominância do hemisfério direito sobre a percepção de verticalidade visual.
- O período de sustentação do efeito do protocolo de HD-ETCC aplicado no hemisfério esquerdo é de 30 minutos e no hemisfério direito é superior a 60 minutos após estimulação.
- O protocolo deste estudo apresentou uma boa tolerância em indivíduos saudáveis.
- Houve comprovação acerca da segurança do protocolo de HD-ETCC aplicado em indivíduos saudáveis.

Os resultados obtidos por este estudo propõem que o nosso protocolo de estimulação possa ser uma estratégia de tratamento promissora para as alterações de percepção de verticalidade visual.

8. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Investigar a ação da estimulação transcraniana não invasiva HD-ETCC em indivíduos com o hemisfério dominante esquerdo (canhotos).

Analisar o efeito de nosso protocolo de HD-ETCC para reabilitação de distúrbio de percepção de verticalidade após acidente vascular cerebral, além dos fatores preditivos de resposta deste tratamento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANASTASOPOULOS, D.; BRONSTEIN, A. M. A case of thalamic syndrome: somatosensory influences on visual orientation. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 390–394, 1999.

ANDRADE, S. M.; OLIVEIRA, E. A. DE. Estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento do acidente vascular cerebral: Revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 2, p. 281–290, 2015.

ANTAL, A. *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 9, p. 1774–1809, 2017.

BABYAR, S. *et al.* Center of Pressure Speed Changes with tDCS Versus GVS in Patients with Lateropulsion after Stroke. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 796–798, 2016.

BABYAR, S. R., PETERSON, M. G. E., & REDING, M. Case–Control Study of Impairments Associated with Recovery from “Pusher Syndrome” after Stroke: Logistic Regression Analyses. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 1, p. 25–33, 2017.

BAGGIO, J. A. O. *et al.* Verticality Perceptions Associate with Postural Control and Functionality in Stroke Patients. p. 1–11, 2016.

BAIER, B. *et al.* Pusher syndrome : its cortical correlate. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 2, p. 277–283, 2012b.

BAIER, B., SUCHAN, J., KARNATH, H. O. & DIETERICH, M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. **Neurology**, v. 78, p. 728–735, 2012.

BALOH, R. W. *et al.* Age-Related Changes in Vestibular Function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 942, n. 1, p. 210–219, 2006.

BARBIERI, G.; GISSOT, A.-S.; PÉRENNOU, D. Ageing of the postural vertical. **Age (Dordrecht, Netherlands)**, v. 32, n. 1, p. 51–60, Mar. 2010.

BARKER, A. T., JALINOUS, R., & FREESTON, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation Of Human Motor Cortex. **The Lancet**, v. 325, p. 1106–1107, 1985.

BARRA, J.; MARQUER, A.; JOASSIN, R.; REYMOND, C.; METGE, L.; CHAUVINEAU, V.; PERENNOU, D. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. **Brain : a journal of neurology**, v. 133, n. Pt 12, p. 3552–63, Dec. 2010.

BASHIR, S. *et al.* Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. **PM and R**, v. 2, n. 12 SUPPL, p. 253–268, 2010.

BESTMANN, S. *et al.* Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. **Experimental Brain Research**, v. 191, p. 383–402, 2008.

BIKSON, M. *et al.* Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 3, p. 465–480, 2018.

BIKSON, M. *et al.* Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641–661, 2016.

BIKSON, M.; BESTMANN, SVEN EDWARDS, D. Neuroscience: Transcranial devices are not playthings. **Nature**, v. 501, p. 167–167, 2013.

BISDORFF, A. R.; WOLSLEY, C. J.; ANASTASOPOULOS, D.; BRONSTEIN, A. M.; GRETTY, M. A. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. **Brain : a journal of neurology**, v. 119, n. 5, p. 1523–34, Oct. 1996.

BJASCH, D.; BOCKISCH, C. J.; STRAUMANN, D.; TARNUTZER, A. A. Differential effects of visual feedback on subjective visual vertical accuracy and precision. **PLoS one**, v. 7, n. 11, p. e49311, Jan. 2012.

BONAN, I. V., LEMAN, M. C., LEGARGASSON, J. F., GUICHARD, J. P. & YELNIK, A. P. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. **Neurorehabil. Neural Repair** v. 20, p. 484–491, 2006.

BORCKARDT, J. J. *et al.* A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. **Journal of Pain**, v. 13, n. 2, p. 112–120, 2012.

BRASIL-NETO, BOECHAT-BARROS, R., & DA MOTA-SILVEIRA, D. A. The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasilia University Hospital: preliminary findings. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 83–86, 2003.

BRASIL-NETO, J. P. Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, n. SEP, p. 1–4, 2012.

BRONSTEIN, A. M. The interaction of otolith and proprioceptive information in the perception of verticality: The effects of labyrinthine and CNS disease *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999.

BRUNONI, A. R. *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–195, 2012.

CARRIOT, J.; CIAN, C.; PAILLARD, A.; DENISE, P.; LACKNER, J. R. Influence of multisensory graviceptive information on the apparent zenith. **Experimental brain research**, v. 208, n. 4, p. 569–79, Feb. 2011.

CHARVET, L. E. *et al.* Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: Guidelines for technology and protocols. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 9, n. MAR, p. 1–13, 2015.

CHHATBAR, P. Y. *et al.* Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients – A phase I current escalation study. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 3, p. 553–559, 2017.

CHIAROVANO, E. *et al.* Subjective visual vertical in virtual reality (Curator VV): validation and normative data. **Virtual Reality**, v. 22, n. 4, p. 315–320, 2018.

CIONCOLONI, D. *et al.* Role of brain hemispheric dominance in anticipatory postural control strategies. **Experimental Brain Research**, v. 234, n. 7, p. 1997–2005, 2016.

CLARKE, A. H.; SCHONFELD, U.; HAMANN, C.; SCHERER, H. Measuring unilateral otolith function via the otolith-ocular response and the subjective visual vertical. **Acta otolaryngologica. Supplementum**, v. 545, p. 84–7, Jan. 2001.

COHEN, H. S.; SANGI-HAGHPEYKAR, H. Subjective visual vertical in vestibular disorders measured with the bucket test. **Acta oto-laryngologica**, v. 132, n. 8, p. 850–4, Aug. 2012.

COHEN, R. G.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Errors in postural preparation lead to increased choice reaction times for step initiation in older adults. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 66 A, n. 6, p. 705–713, 2011.

COLLINS, J. J.; DE LUCA, C. J. Open-loop and closed-loop control of posture: a random-walk analysis of center-of-pressure trajectories. **Experimental brain research**, v. 95, n. 2, p. 308–18, 1993.

CULLEN, K. E. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. **Trends in neurosciences**, v. 35, n. 3, p. 185–96, Mar. 2012.

DATTA, A. *et al.* Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. **Brain Stimulation**, v. 2, n. 4, p. 201–207.e1, 2009.

DAY, B. L.; COLE, J. Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. **Brain : a journal of neurology**, v. 125, n. Pt 9, p. 2081–8, 2002.

DECETY, J.; LAMM, C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: How low-level computational processes contribute to meta-cognition. **Neuroscientist**, v. 13, n. 6, p. 580–593, 2007.

DIETERICH, M. *et al.* Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. **Cerebral Cortex**, v. 13, n. 9, p. 994–1007, 2003.

DIETERICH, M.; BRANDT, T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. **Annals of Neurology**, v. 33, n. 3, p. 292–299, 1993.

DONALDSON, P. H.; RINEHART, N. J.; ENTICOTT, P. G. Noninvasive stimulation of the temporoparietal junction: A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 547–572, 2015.

DUARTE, M.; ZATSIORSKY, V. M. Effects of body lean and visual information on the equilibrium maintenance during stance. **Experimental Brain Research**, v. 146, n. 1, p. 60–69, 2002.

EDWARDS, D. *et al.* Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. **NeuroImage**, v. 74, p. 266–275, 2013.

FLOEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **NeuroImage**, v. 85, n. 3, p. 934–947, 2014.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology Insight : noninvasive brain stimulation in neurology — perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature Reviews. Neurology**, v. 3, n. 7, p. 383–393, 2007.

FRIEDMANN, G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. **Brain**, v. 91, p. 313–328, 1970.

FITZGERALD, P. B. An update on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. **Journal of Affective Disorders**, 276, p. 90–103, 2020.

FUNK, J. *et al.* Visual context modulates the subjective vertical in neglect: Evidence for an increased rod-and-frame-effect. **Neuroscience**, v. 173, p. 124–134, 2011.

GANDIGA, P. C., HUMMEL, F. C., & COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 845–850, 2006.

GEORGE, M. S. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v.10, p. 1761–1772, 2010.

GRETTY, M. A. *et al.* Neurology of otolith function. **Brain**, v. 115, p. 647–673, 1992.

GROPPIA, S. *et al.* Clinical Neurophysiology A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation : Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012.

GULEYUPOGLU, B. *et al.* Reduced discomfort during high-definition transcutaneous stimulation using 6% benzocaine. **Frontiers in Neuroengineering**, v. 7, n. JUL, p. 1–3, 2014.

HALICKA, Z.; LOBOTKOVA, J.; BUČKOVA, K.; HLAVAČKA, F. Effectiveness of different visual biofeedback signals for human balance improvement. **Gait & posture**, v. 39, n. 1, p. 410–4, Jan. 2014.

HALLETT, M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. **Neuron**, v. 55, n. 2, p. 187–199, 2007.

HEINRICHS, J. H. The promises and perils of non-invasive brain stimulation. **International Journal of Law and Psychiatry**, v. 35, n. 2, p. 121–129, 2012a.

HORAK, F. B. Postural orientation and equilibrium: What do we need to know about neural control of balance to prevent falls? **Age and Ageing**, v. 35, n. SUPPL.2, p. 7–11, 2006.

HORAK, F. B.; KLUZIK, J.; HLAVACKA, F. Velocity dependence of vestibular information for postural control on tilting surfaces. **Journal of Neurophysiology**, v. 116, n. 3, p. 1468–1479, 2016.

HORVATH, J. C. *et al.* Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. **Journal of medical ethics**, v. 37, p. 137–143, 2011.

IVANENKO, Y.; GURFINKEL, V. S. Human postural control. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. MAR, p. 1–9, 2018.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Cortical control of postural responses. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 114, n. 10, p. 1339–48, Jan. 2007.

JAHN, K. *et al.* Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. **Progress in Brain Research**, v. 171, n. 08, p. 353–362, 2008.

JAHN, K.; ZWERGAL, A. Imaging supraspinal locomotor control in balance disorders. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 105–114, 2010.

KANASHIRO, A. M. K. *et al.* Avaliação da vertical visual subjetiva em indivíduos brasileiros normais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 2 B, p. 472–475, 2007.

KAPTEIN, R. G.; GISBERGEN, J. A. M. VAN. Interpretation of a discontinuity in the sense of verticality at large body tilt. **Journal of neurophysiology**, v. 91, n. 5, p. 2205–14, May. 2004.

KARNATH, H. *et al.* Posterior thalamic hemorrhage induces “pusher syndrome”. **Neurology**, v. 64, n. 6, p. 1014–1019, 2005.

KARNATH, H. O. & DIETERICH, M. Spatial neglect - A vestibular disorder? **Brain Stimulation** v. 129, p. 293–305, 2006.

KHERADMAND, A.; LASKER, A.; ZEE, D. S. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Supramarginal Gyrus: A Window to Perception of Upright. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 3, p. 765–771, 2015.

KHERADMAND, A.; WINNICK, A. Perception of upright: Multisensory convergence and the role of temporo-parietal cortex. **Frontiers in Neurology**, v. 8, n. OCT, 2017

KINCSES, ANTAL, A., NITSCHKE, M. A., BARTFAI, O., & PAULUS, W. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. **Neuropsychologic**, v. 42, n. 1, p. 113–117, 2004.

KIRSCH, V. *et al.* Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. **Brain Structure and Function**, v. 221, n. 3, p. 1291–1308, 2016.

KO, J. H.; NEWELL, K. M. Aging and the complexity of center of pressure in static and

dynamic postural tasks. **Neuroscience Letters**, v. 610, p. 104–109, 2016.

KUO, H. I. *et al.* Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 × 1 ring tDCS: A neurophysiological study. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 4, p. 644–648, 2013.

LACKNER, J. R.; DIZIO, P. Vestibular, proprioceptive, and haptic contributions to spatial orientation. **Annual review of psychology**, v. 56, p. 115–47, Jan. 2005.

LAESOE, U.; VOIGT, M. Anticipatory postural control strategies related to predictive perturbations. **Gait & posture**, v. 28, n. 1, p. 62–8, Jul. 2008.

LALONDE, R.; STRAZIELLE, C. Brain regions and genes affecting postural control. **Progress in Neurobiology**, v. 81, n. 1, p. 45–60, 2007.

LAPENTA, O. M., VALASEK, C. A., BRUNONI, A. R., & BOGGIO, P. S. An ethical discussion of the use of transcranial direct current stimulation for cognitive enhancement in healthy individuals: A fictional case study. **Psychology and Neuroscience**, v. 7, n.2, p. 175–180, 2014.

LOPEZ, C. *et al.* Gravity and observer's body orientation influence the visual perception of human body postures. **Journal of Vision**, v. 9, n. 5, p. 1–14, 2009.

LOPEZ, C. *et al.* Spatiotemporal dynamics of visual vertical judgments: early and late brain mechanisms as revealed by high-density electrical neuroimaging. **Neuroscience**, v. 181, p. 134–149, 2011.

MARQUER, A.; BARRA, J. Measuring verticality perception after stroke : Why and how? Mesurer la perception de la verticale après AVC , pourquoi et. **Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology**, v. 44, n. 1, p. 25–32, 2014.

MAZIBRADA, G. *et al.* The peripheral nervous system and the perception of verticality. **Gait and Posture**, v. 27, n. 2, p. 202–208, 2008.

MCCREA, R.; GDOWSKI, G.; LUAN, H. Current Concepts of Vestibular Nucleus Function: Transformation of Vestibular Signals in the Vestibular Nuclei. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 942, n. 1, p. 328–344, 2001.

MERFELD, D. M.; ZUPAN, L.; PETERKA, R. J. Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. **Nature**, v. 398, n. 6728, p. 615–8, Apr. 1999.

MIKKONEN, M. *et al.* Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 1, p. 117–124, 2020.

MITTELSTAEDT, H. Origin and processing of postural information. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 22, n. 4, p. 473–478, 1998.

MOLINA, F. *et al.* Misperception of the subjective visual vertical in neurological patients with or without stroke: A meta-analysis. **NeuroRehabilitation**, v. 44, n. 3, p. 379–388, 2019.

MONTE-SILVA, K. *et al.* Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 3, p. 424–432, 2013.

MULLER, V. T. *et al.* O que é estimulação magnética transcraniana? **Revista brasileira de Neurologia**, v. 49, n. 1, p. 20–31, 2013.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Physiology-London**, v. 527, p. 633–639., 2000.

NITSCHKE, LIEBETANZ, D., TERGAU, F., & PAULUS, W. Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. **Nervenarzt**, v. 73, n.4, p. 332–335, 2002.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.

OGDEN, T. E.; GOLDBERG, I. A. Otolith-Ocular Testing in Human Subjects. **Research Proposals**, v. 01317, p. 151–161, 2002.

OIE, K. S.; KIEMEL, T.; JEKA, J. J. Multisensory fusion: simultaneous re-weighting of vision and touch for the control of human posture. **Brain research. Cognitive brain research**, v. 14, n. 1, p. 164–76, Jun. 2002.

OVADIA-CARO, S., KHALIL, A. A., SEHM, B., VILLRINGER, A., NIKULIN, V. V., & NAZAROVA, M. Predicting the Response to Non-invasive Brain Stimulation in Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 302, 2019.

OVBIAGELE, B. *et al.* Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 44, n. 8, p. 2361–75, Aug. 2013.

PARK, J. J. *et al.* Age-related change in the number of neurons in the human vestibular ganglion. **Journal of Comparative Neurology**, v. 431, n. 4, p. 437–443, 2001.

PARK, S. H., SEO, J. H., KIM, Y. H., & KO, M. H. Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. **Neuroreport**, v. 25, n. 2, p. 122–126, 2014.

PASCUAL-LEONE, VALLS-SOLÉ, J., BRASIL-NETO, J. P., CAMMAROTA, A., GRAFMAN, J., & HALLETT, M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. **Neurology**, v. 44, n. 5, p. 892–898, 1994

PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). **Supplements to Clinical Neurophysiology**, v. 56, p. 249–254, 2003.

PAVLOU, M., WIJNBERG, N., FALDON, M. E., & BRONSTEIN, A. M. Effect of semicircular canal stimulation on the perception of the visual vertical. **Journal of neurophysiology**, v. 90, n. 2, p. 622–30, Aug. 2003.

PÉRENNOU, D. A. *et al.* Transcutaneous electric nerve stimulation reduces neglect-related postural instability after stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 82, n. 4, p. 440–448, 2001.

PÉRENNOU, D. A.; MAZIBRADA, G.; CHAUVINEAU, V.; GREENWOOD, R.; ROTHWELL, J.; GRETTY, M. A.; BRONSTEIN, A. M. Lateropulsion, pushing and 122 verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? **Brain : a journal of neurology**, v. 131, n. Pt 9, p. 2401–13, Sep. 2008.

PÉRENNOU, D. *et al.* The polymodal sensory cortex is crucial for controlling lateral postural stability: evidence from stroke patients. **Brain Research Bulletin**, v. 53, n. 3, p. 359–365, 2000.

PISCICELLI, C.; PE, D. ScienceDirect Visual verticality perception after stroke : A systematic review of methodological approaches and suggestions for standardization. p. 1–9, 2016.

PRIORI, A. Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 589–595, 2003.

REEVES, M. J. *et al.* Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 10, p. 915–926, 2008.

REINHART, R. M. G. *et al.* Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. **Attention, Perception, and Psychophysics**, v. 79, n. 1, p. 3–23, 2017.

REIS, J. *et al.* Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? **Brain Stimulation**, v. 1, n. 4, p. 363–369, 2008.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2008–2039, 2009.

ROSSINI, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Transcranial magnetic stimulation Diagnostic, therapeutic, and research potential. **Neurology**, v. 68, n. 7, p. 484–488, 2007.

RUHE, A.; FEJER, R.; WALKER, B. The test-retest reliability of centre of pressure measures in bipedal static task conditions - A systematic review of the literature. **Gait and Posture**, v. 32, n. 4, p. 436–445, 2010.

SAEYS, W. *et al.* Influence of sensory loss on the perception of verticality in stroke patients. **Disability and Rehabilitation**, v. 34, n. 23, p. 1965–1970, 2012.

SAJ, A.; BOREL, L.; HONORÉ, J. Functional neuroanatomy of vertical visual perception in humans. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. FEB, p. 1–5, 2019.

SANTOS, T. E. G. *et al.* Manipulation of human verticality using high-definition transcranial direct current stimulation. **Frontiers in Neurology**, v. 9, n. OCT, p. 1–14, 2018.

SANTOS, T. E. G.; EDWARDS, D. J. Non-invasive brain stimulation to treat disorders of human verticality. p. 50–53, 2019.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. *et al.* Neuroimaging in stroke and non-stroke pusher patients. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 69, p. 914–919, 2011.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. *et al.* Polarity-Dependent Misperception of Subjective Visual Vertical during and after Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). p. 1–14, 2016.

SCHWARZ, U. Neuroophthalmology: A brief Vademecum. **European Journal of Radiology**, v. 49, n. 1, p. 31–63, 2004.

SHARPE, J. A. What's up, doc? Altered perception of the haptic, postural, and visual vertical. **Neurology**, v. 61, n. 9, p. 1172–3, Nov. 2003.

SHUMWAY-COOK, A.; WOOLLACOTT, M. **Controle Motor: teoria e aplicações práticas**. 2a ed, 2003.

SINGH, K. D. Induced and evoked neural correlates of orientation selectivity in human visual cortex. **NeuroImage**, v. 54, n. 4, p. 2983–93, Feb. 2011.

SKOLARUS, L. E.; BURKE, J. F.; BROWN, D. L.; FREEDMAN, V. A. Understanding stroke survivorship: expanding the concept of poststroke disability. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 45, n. 1, p. 224–30, Jan. 2014.

STRUPP, M. *et al.* Anterior canal failure: Ocular torsion without perceptual tilt due to preserved otolith function. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 1336–1338, 2003.

TAKAKUSAKI, K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. **Journal of movement disorders**, v. 10, n. 1, p. 1–17, 2017.

TARNUTZER, A. A. *et al.* Gravity Dependence of Subjective Visual Vertical Variability. p. 1657–1671, 2009.

TROUSSELARD, M. *et al.* Contribution of tactile and interoceptive cues to the perception of the direction of gravity. **Cognitive Brain Research**, v. 20, n. 3, p. 355–362, 2004.

UTZ, K. S. *et al.* Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future implications. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 10, p. 2789–2810, 2010.

VENTRE-DOMINEY, J. Vestibular function in the temporal and parietal cortex : distinct velocity and inertial processing pathways. v. 8, n. July, p. 1–13, 2014.

VIBERT D, HÄUSLER R, SAFRAN AB. Subjective visual vertical in peripheral unilateral vestibular diseases. **Journal of Vestibular Research**. v. 9, p. 145-152, 1999.

ZWERGAL, A *et al.* A bucket of static vestibular function. **Neurology**, v. 72, n. 19, p. 1689–1692, 2009.

ZWERGAL, A. *et al.* Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. **Neurology**, v. 77, n. 2, p. 101–109, 2011.

ZWERGAL, ANDREAS *et al.* Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 6, p. 1073–1084, 2012.

YELNIK, A. P.; LEBRETON, F. O.; BONAN, I. V; COLLE, F. M. C.; MEURIN, F. A.; GUICHARD, J. P.; VICAUT, E. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 33, n. 9, p. 2247–53, Sep. 2002.

YOGEV, G.; PLOTNIK, M.; PERETZ, C.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? **Experimental brain research**, v. 177, n. 3, p. 336–46, Mar. 2007.

WONG H-L, CHAN WC, WONG Y-L, *et al.* High-definition transcranial direct current stimulation— An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression. **CNS Neurosci Ther**, p.1–10, 2019.

10. ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO: Análise da rede neural relacionada às percepções de verticalidade e sua resposta à neuromodulação

PESQUISADORES: Taiza Elaine Giespan Santos-Pontelli

PESQUISADORES COLABORADORES: João Pereira Leite, Octavio Marques Pontes-Neto, Bruna Pileggi Rimoli e Diandra Bosi Favoretto

Você está sendo convidado(a) a participar de um trabalho de pesquisa que será desenvolvido aqui no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

- Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa.
- Este termo de consentimento explica o estudo de pesquisa.
- Por favor, leia-o com cuidado e faça perguntas sobre qualquer coisa que você não compreenda.
- Se você não tiver perguntas agora, poderá fazê-las mais tarde.

Uma pessoa que participe de um estudo de pesquisa é chamada de participante de pesquisa. No termo de consentimento, “você” sempre se refere ao participante de pesquisa. Se você for um representante legalmente autorizado, lembre-se que “você” significa o sujeito de pesquisa.

Para participar de um estudo de pesquisa você precisa fornecer seu consentimento livre e esclarecido. Fornecer consentimento livre e esclarecido significa:

- Ler este termo de consentimento.
- Ter o estudo de pesquisa explicado para você pela equipe do estudo.
- Fazer perguntas sobre qualquer coisa que não esteja clara.
- Se quiser receber uma cópia não assinada deste termo de consentimento para levar para casa para você pensar e conversar com sua família ou seus amigos antes de tomar sua decisão.

Coisas que você deve saber antes de decidir participar de um estudo de pesquisa:

- O objetivo de um estudo de pesquisa é descobrir coisas que possam ajudar os pacientes no futuro.
- Ninguém pode prometer que um estudo de pesquisa ajudará você.
- A participação em um estudo de pesquisa é voluntária. Ninguém pode obrigá-lo a participar.
- Se você decidir participar, você poderá mudar de ideia mais tarde e deixar o estudo de pesquisa.

Após ter lido e discutido as informações neste termo de consentimento você deve saber:

- Por que este estudo de pesquisa está sendo realizado.
- O que acontecerá durante a pesquisa.
- Que procedimentos serão realizados.
- Qualquer possível benefício para você se houver.
- Os possíveis riscos para você.

Este termo de consentimento é elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra via ficará com você. As duas vias deverão ser rubricadas em todas as páginas, assinadas e datadas pelo pesquisador responsável e por você.

possível que no início da estimulação você sinta formigamento e/ou coceira fracas na cabeça, mas desaparecerão em alguns minutos. Todos os cuidados serão tomados para evitar estas complicações e o seu médico estará ao seu lado durante todas as sessões que poderão ser interrompidas por qualquer motivo, em qualquer momento.

Quais os benefícios com a participação neste estudo?

Não pode ser garantido nenhum benefício com a sua participação neste estudo. Mas o conhecimento obtido com sua participação pode ajudar outras pessoas no futuro, principalmente pessoas com AVC.

Você será pago pela participação neste estudo?

Você não será pago pela participação neste estudo. Você será ressarcido pelo transporte e será fornecido um lanche nos dias das avaliações.

Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignando:

1. Você ou seu responsável legal terá acesso em qualquer momento às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. Você ou seu responsável legal terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Você terá a garantia da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Você poderá receber assistência no HCFMRP/USP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Contato em caso de qualquer dúvida ou necessidade

Para esclarecimento de dúvidas éticas, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no número (16)3602-2228.

Você poderá entrar em contato também com as pesquisadoras:

Profa. Dra. Taiza E. G. Santos-Pontelli. Telefones: (16) 99145-1126 / (16) 36021202

Fisioterapeuta Bruna Pileggi Rimoli. Telefone: (16) 99296-4075

Fisioterapeuta Diandra Bosi Favoretto. Telefone: (16) 98168-4384

Nome do participante de pesquisa: _____

Assinatura do participante de pesquisa: _____ Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data: _____

Nome do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal: _____ Data: _____

Anexo B - Aprovação do estudo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise da rede neural relacionada às percepções de verticalidade e sua resposta à neuromodulação

Pesquisador: Taiza Elaine Grespan dos Santos-Pontelli

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 09485212.7.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.139.007

Data da Relatoria: 29/06/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se emenda ao projeto de pesquisa supracitado solicitando a substituição do aparelho ETCC convencional pelo ETCC de alta definição e a inclusão das pesquisadoras Diandra Favoretto e Brunna Pileggi Rimoli.

Objetivo da Pesquisa:

Não alterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não alterado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora encaminhou o relatório parcial de andamento da pesquisa datado de 26/06/2015 e carta de emenda substituindo o aparelho ETCC convencional pelo ETCC de alta definição, conforme carta datada de 21 de maio de 2015. Não foi alterado o texto do TCLE, pois a ideia central do uso do aparelho de ETCC se manteve. A pesquisadora responsável também solicita a inclusão das pesquisadoras Diandra Favoretto e Brunna Pileggi Rimoli.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora encaminhou o relatório parcial de andamento da pesquisa datado de 26/06/2015 e carta de emenda substituindo o aparelho ETCC convencional pelo ETCC de alta definição,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.139.007

conforme carta datada de 21 de maio de 2015. Não foi alterado o texto do TCLE, pois a ideia central do uso do aparelho de ETCC se manteve. A pesquisadora responsável também solicita a inclusão das pesquisadoras Diandra Favoretto e Brunna Pileggi Rimoli.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o CEP analisou e aprovou a emenda ao projeto de pesquisa referente a substituição do aparelho ETCC e a inclusão das pesquisadoras Diandra Favoretto e Brunna Pileggi Rimoli. O CEP também tomou ciência do relatório parcial de andamento datado de 26/06/2015.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIBEIRÃO PRETO, 06 de Julho de 2015

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3603-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hop.usp.br

11. APÊNDICES

Apêndice A – Ficha de Avaliação Clínica

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Projeto: _____
Data TCLE: ____/____/____

Nome: _____

Nº registro: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: _____

Sexo: () F () M

Grau de escolaridade: _____

Antecedentes pessoais: _____

Medicamentos: _____

Ressonância
Magnetica: _____

- Randomização montagem HD-ETCC : _____

Shake cefálico:

Vertigem: SIM () NÃO () / Lado do sintoma: D () E ()

Nistagmo: SIM () NÃO () / Lado componente rápida: D () E ()

Outros sinais e sintomas: _____

Thrust cefálico:

Vertigem: SIM () NÃO () / Lado do sintoma: D () E ()

Sacada corretiva: SIM () NÃO () / Lado: D () E ()

Outros sinais e sintomas: _____

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

▪ Intensidade dos sintomas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nenhum sintoma Pior sintoma possível

(Adaptado de O'Sullivan SB. *Fisioterapia Avaliação e Tratamento* 2004 Ed. Manole Cap.25: 821-839)

DIA 1

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Montagem HD-ETCC : _____

Grau de Desconforto : _____

Observação: _____

DIA 2

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Montagem HD-ETCC : _____

Grau de Desconforto : _____

Observação: _____

Apêndice B – Artigo científico sob revisão

Transcranial electrical stimulation alters human perception of verticality: a randomized active-controlled trial

Brunna P Rimoli, Diandra B Favoretto, Luan RA Santos, Diego C Nascimento, Francisco Louzada, Joao P Leite, Dylan J Edwards, Taiza EG Santos.

Abstract

Objective: Visual verticality (VV) disorder affects more than half of patients after stroke and has no present robust treatment. We previously demonstrated that VV perception can be manipulated using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) over the right temporo-parietal junction (TPJ) in healthy adults. However, there was no confirmation if HD-tDCS could promote different effects on the VV perception when applied to the left TPJ or the retention of its effects. To do so, we evaluated hemispheric lateralization and time-course of VV manipulation with HD-tDCS applied over the left TPJ compared to the right TPJ stimulation.

Materials and Methods: In a double-blind active-controlled clinical trial design, forty healthy young adults received cathodal-center HD-tDCS, at a current intensity of 2mA for 20 minutes, over the left (active condition) and the right (active-control condition) TPJ. VV was assessed using a virtual reality system 3D Immersive Subjective Visual Vertical (3DI-SVV).

Results: Both HD-tDCS conditions significantly altered online and offline VV perception, with angular change rotating away from the stimulation side. The average results after both TPJ stimulation and their temporal dynamics were statistically ($p < 2e-16$) and clinically different. The right TPJ stimulation resulted in higher and longer-lasting effects than the left TPJ stimulation.

Conclusions: Cathodal HD-tDCS over either the right or over the left TPJ induces VV error away from the stimulation side. Our findings indicate a dominance of the right hemisphere for VV in humans. The significant and lasting effects suggest that our stimulation protocol may be a promising treatment strategy for VV disorders.

Keywords: Neurorehabilitation; temporo-parietal junction; verticality perception; virtual reality; high-definition transcranial direct current stimulation.

Introduction

Stroke is the third leading cause of disability globally, and evidence-based rehabilitation intervention to improve the burden from stroke remains limited¹. Most recently, a significant boost in cerebrovascular events has been observed as a consequence of the COVID-19

infection increasing its catastrophic impact and need for therapeutic interventions after stroke^{2,3}.

One silent but critical symptom after stroke for which there is no present treatment is the abnormal perception of visual verticality (VV) that can occur with lesions after stroke in either hemisphere⁴⁻⁶. VV disorder is the incapacity to judge the orientation of the body or environment in relation to *Earth* vertical, within normal limits^{7,8}. In general, the error in the perception of visual verticality (EPVV) is tilted to the contralesional side after supratentorial lesions^{5,9}. Due to a lack of awareness, patients with VV disorder (also nominated as “graviceptive neglect”^{10,11} typically do not complain about their abnormal sense of upright that may be undetected unless appropriately assessed¹². Therefore, this disorder can still be overlooked in neurological settings.

The description of VV disorder frequency may vary between studies. After recent cerebral hemispheric stroke, Yelnik et al⁵ observed VV disorder in 57% of patients (65% right lesions; 50% left lesions), while 89 to 94% of patients with brainstem lesions was reported by Dieterich and Brandt^{13,14}. In a systematic cohort study (Visual Verticality Stroke Registry), we have observed a frequency of 71% of all eligible patients within the first 15 days after stroke onset of any brain lesion location (unpublished data).

Patients with VV disorder tend to align their bodies with their perceived vertical reference, leading to postural imbalance, loss of autonomy, and exposing to a higher risk of falls^{6,15}. It is worth noting that postural balance relies on multimodal integrative neurological functions, and the proof of a link between VV disorder and postural disability after stroke is relatively recent^{9,16}. Robust evidence suggests that verticality disorder can have a major impact on global functionality measured using the modified Rankin Scale and Functional Independence Measure^{6,17}. As well, VV disorder has been characterized as a strong independent factor for balance recovery after stroke^{16,17}. Most recently, lateropulsion (i.e. a body misalignment and behavioral expression of erroneous reference of verticality) was identified as the primary cause of balance and gait disorders at the subacute stage after stroke¹⁸. Yet to date, there are no effective methods to therapeutically improve this highly prevalent disorder.

Through several years of investigation in non-invasive neuromodulation applied in stroke, we showed that it is possible to manipulate VV perception and postural control of neurotypical and post-stroke subjects in a polarity dependent manner. The effects were observed during and following conventional transcranial direct current stimulation (tDCS), a strategy that involves weak electrical current delivered via scalp-surface electrodes and modulates the neuronal firing rate (without overt synaptic activity)^{19,20}, applied over the temporal-parietal

junction (TPJ)^{21,22}, a critical hub for multisensory processing and integration that plays a pivotal role in perception of verticality and postural control⁸. We progressed our investigation with sham-controlled studies using more focal tDCS approach, called 'high-definition' (HD-tDCS), over the TPJ sparing the vestibular receptors to undertake a top-down influence and high-level process of modulation. We showed that our HD-tDCS protocol over the right TPJ can induce temporary visual vertical misperception in healthy subjects. Although there are descriptions of brain centers associated with verticality disorders in both hemispheres^{7,23–27}, there was no evidence if left TPJ HD-tDCS could result in the significant effects in VV perception as occurs after right TPJ stimulation²⁵.

Therefore, we aimed to investigate whether our HD-tDCS protocol can promote different effects on the VV perception when applied to the right and left TPJ in healthy adult subjects. We also analyzed the retention of the effects on VV perception after up to 1 hour, following stimulation applied over the right or left TPJ.

Materials and Methods

This randomized, double blind, active-controlled clinical trial followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines and was approved by the local institutional review board and ethics committee. All participants provided written informed consent.

Participants

All participants included in the study provided written informed consent. This study was conducted in accordance with the standard Helsinki Declaration for human investigation and was approved by the Ethics Committee of our institution (no 1677731/2016). The eligibility criteria were: healthy individuals, aged from 18 to 50 years old, male or female, right-handed, with normal or corrected-to-normal vision, without evidence of migraine, vestibular disorders, metabolic, neurological, psychiatric, and contraindication for HD-tDCS²⁸.

Intervention

Participants received two stimulation conditions in a crossover block randomized order: left TPJ cathode center HD-tDCS (active condition) and right TPJ cathode center HD-tDCS (active-control condition). We opted to use an "active-control" condition since the blinding characteristics and effects on the brain observed after "sham-control" conditions have limitations and are still under investigation^{29,30}. The washout periods between stimulation conditions were of at least seven days.

The direct current (DC) stimulator (Soterix Medical®, NY-USA) used was set to deliver 2mA for 20 minutes. HD-tDCS was applied using the 3x1 electrode configuration (Figure 1a). For the active condition, the center electrode was placed in the circumcenter of a triangle with coordinates on C3, T3, and P3 (electroencephalogram 10-20 international system) in the left hemisphere. For the active-control condition, the 3 peripheral electrodes were placed over P4, C4, and T4 in the right hemisphere.

Outcome Measure

VV was determined using virtual reality glasses (Gear VR Samsung with a Galaxy Samsung S7 phone) and the "3D Immersive Subjective Visual Vertical" (3DI-SVV) app. To assess the perception of VV, participants sat in a chair with backrest and feet support. The participant's head was maintained in the upright position and monitored by the examiner. Participants visualized a virtual red line displayed on a dark blue screen (Figure 1b). The virtual reality system identified a precision of 0.01° of VV tilt. A positive sign indicated a clockwise VV tilt, and a negative sign a counterclockwise VV tilt. Participants verbally reported the direction of the rod (VV- or VV+), the side that should go to be vertical, and when it was upright, respectively. The normal range for VV is described to be within -2° to $+2^\circ$ ⁷.

The examiner used a joystick to move the rod according to the participant's command. Before starting the assessments, all subjects practiced at least four times with the virtual reality glasses to exclude the learning effect. VV assessment consisted of 4 trials in random order and starting tilt; 2 beginning with the upper edge of the rod counterclockwise and 2 in the clockwise. All subjects were instructed to make as many corrections as necessary. VV result was expressed by the mean of the 4 VV trials in degrees. The adjustment and response times were not limited or recorded.

VV assessment was performed at various time-points concerning HD-tDCS intervention: T0: baseline; T1/online: 30 s after stimulation (immediately after ramp-up); T2/online: 10 min of stimulation; T3/online: 20 min (before ramp-down); T4/offline: 0 min after stimulation [immediately after ramp-down]; T5/offline: 10 min after stimulation; T6/offline: 20 min after stimulation; T7/offline: 30 min after stimulation; T8/offline: 40 min after stimulation; T9/offline: 50 min after stimulation; T10/offline: 60 min after stimulation.

Safety and tolerability

Tolerability was assessed using the visual analog scale for discomfort degree after each application of HD-tDCS graded from zero to 10. After each session, the participants were also instructed to report any adverse effects related to the study protocol.

Sample size calculation

Since the present study was the first to demonstrate a change in VV perception induced by 20 minutes of 2mA HD-tDCS, the sample size calculation was restricted to the best available data at study commencement. Therefore, the necessary sample for the present study was 40 participants ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, the effect size of 0.50, the standard deviation of 1.3), based on our previous randomized clinical trial where we demonstrated a VV shift after 20 minutes of 2mA conventional tDCS³¹. The enrollment was finalized solely after 20 participants in each randomization sequence had the protocol completed.

Statistical Analysis

We adopted a linear mixed model to account for the individual characteristics/responses as a latent variable, considered as a random effect. As fixed effect, the following variables were included (as well their interaction): the time ("TIME") and the side of stimulation ("SIDE", right or left) (see equation in Supplementary Equation E1). All analyses were conducted using *R* software.

Results

A total of 40 participants were included, mean 32.23 ± 7.59 years old, 22 women (55%). All volunteers completed the two HD-tDCS stimulation sessions with 3DI-SVV assessments (Figure 2; CONSORT flow diagram).

Respectively, the mean and median Visual Analog Scale Score for discomfort following right HD-tDCS were 4.01 ± 1.05 and 4 [3; 5], and left HD-tDCS were 3.58 ± 0.85 and 3^{8,28}. There were 2 adverse effects represented by mild headache after left-hemisphere stimulation session (see Supplementary Table T1).

Descriptive data of VV with each HD-tDCS condition and time-point of assessment are presented in Table 1. The results showed a significant main effect over time with both right and left HD-tDCS conditions (Table 1 and Figure 3). The individual VV responses over time for each brain hemisphere are illustrated in Supplementary Figure F1. The random effects results of participants (random intercept) and residual presented variance of 0.18 ± 0.42 , and 1.85 ± 1.36 , respectively. The fixed effects results are shown in Table 2.

The right and left HD-tDCS conditions induced significant VV errors away from the targeted hemisphere. The effect sizes of each comparison are indicated in Table 1. The clinically significant (mean VV outside the normal range) effects were maintained up to 60 minutes after right HD-tDCS, and up to 20 minutes after left HD-tDCS. The effects of right HD-tDCS were

significantly higher than left HD-tDCS (Figure 3), indicating the right-hemispheric dominance for VV processing.

Table 1. Descriptive data of error in VV with each HD-tDCS condition and time-point of assessment.

Time-points of assessment	Cathode Center Right hemisphere	Cathode Center Left Hemisphere
	Mean (SD) Median [IQ] Cohen's effect size	Mean (SD) Median [IQ] Cohen's effect size
Baseline (raw data)	0.59 (0.96) 0.86 [-0.06; 1.29]	-0.27 (1.1) -0.22 [-1.25; 0.66]
Online (30 s) – baseline T1-T0	-3.05 (0.58) -3.39 [-3.56; -2.71] 4.1	2.63 (0.87) 2.63 [2.86; 2.36] -2.7
Online (10 min) – baseline T2-T0	-4.32 (0.53) -4.68 [-4.54; -4.21] 4.6	3.12 (-0.16) 3.15 [3.49; 2.81] -5.2
Online (20 min) – baseline T3-T0	-4.53 (0.59) -4.83 [-4.8; -4.32] 5.1	2.99 (-0.1) 2.99 [3.51; 2.8] -4.2
Offline (0 min) – baseline T4-T0	-4.19 (0.11) -4.38 [-4.15; -4.24] 6.9	2.72 (-0.04) 2.73 [3.25; 2.32] -3.7
Offline (10 min) – baseline T5-T0	-3.54 (0.09) -3.86 [-3.55; -3.67] 5.7	2.38 (0.03) 2.54 [2.7; 2.12] -3.2
Offline (20 min) – baseline T6-T0	-3.43 (-0.06) -3.65 [-3.29; -3.61] 6.7	1.93 (0.24) 2.11 [2.36; 1.89] -2.4
Offline (30 min) – baseline T7-T0	-3.43 (0.32) -3.56 [-3.33; -3.47] 4.4	1.63 (0.36) 1.98 [1.57; 1.82] -2.1
Offline (40 min) – baseline T8-T0	-3.14 (0.30) -3.27 [-2.87; -3.26] 4.4	1.33 (0.48) 1.66 [0.93; 1.63] -1.9
Offline (50 min) – baseline T9-T0	-3.00 (0.08) -3.23 [-2.89; -2.92] 5.1	1.22 (0.39) 1.53 [1.19; 1.23] -1.6
Offline (60 min) – baseline T10-T0	-2.62 (0.50) -2.75 [-2.43; -2.61] 3.7	1.05 (0.25) 1.46 [1.09; 1.02] -1.6

SD= standard deviation; IQ: interquartile interval

Table 2. Fixed effects

	Estimate	SE	Df	t value	p-value
Left Side	-2.3001	0.1277	1.906.973	-18.008	< 2e-16 ***
Right Side	3.2394	0.1277	1.906.973	25.363	< 2e-16 ***
Time (Hourly)	0.7007	0.1458	838.4395	4.806	1.83e-06 ***
Right x Left: Time	-0.6601	0.2062	8.384.395	-3.201	0.00142 **

SE: standard error; df: degrees of freedom.

Discussion

The present randomized clinical trial showed a direction-specific manipulation of visual verticality perception in healthy adults with HD-tDCS, which outlasted the stimulation period. This is the first description of a statistically and clinically significant magnitude of VV change both during and following (up to one hour) of non-invasive brain stimulation. As well, we demonstrated that neuromodulation of both the right and the left TPJ independently induced VV changes, with higher and longer-lasting effects from right hemisphere stimulation.

We have previously demonstrated a direction-specific VV shift during and following (2mA for 20 minutes) bipolar conventional tDCS over the TPJ in healthy participants²². The direction specificity of both ‘right-cathode/left-anode’ and ‘left-cathode/right-anode’ tDCS conditions indicated that VV perception error shifts away from the side of the cathodal electrode, though with a small effect size. Here we confirm a consistent direction-specific shift of VV perception away from the cathode center HD-tDCS montage positioned unilaterally over the TPJ. Although we cannot make a direct comparison, as these are two distinct studies, the polarized VV effects of conventional and high-definition tDCS over the TPJ are consistent across studies.

Moreover, the unilateral (2mA for 20 minutes) HD-tDCS approach in the present study has proved to induce high magnitude and long-lasting VV changes versus the short enduring change after conventional tDCS in our prior study²². HD-tDCS effects in motor cortical excitability were reported to be consistent with the polarized effects of conventional tDCS protocols, yet with more sustained after-effects³¹. The underlying mechanisms for the greater effect size and longer-lasting effects of HD-tDCS protocols in relation to conventional tDCS remain uncertain; yet a critical factor might be the electric field distribution as shown in

computational simulations^{25,31}, where a more focused area of stimulation and higher values of electric field under the targeted brain region was found in HD-tDCS as compared with conventional montages of tDCS^{31,32}.

A principal finding in the present study was the significant and lasting manipulation of VV induced with left-hemisphere HD-tDCS, which was not verified previously. As the occurrence of VV disorders has been largely described after both left and right hemisphere brain lesions^{9,33,34}, we speculate that our HD-tDCS protocol has the potential to treat patients with VV disorders independent of the left or the right-sided lesion. However, future studies in patients with VV disorder should evaluate the therapeutic capacity of our protocol and specific characteristics to influence the response to intervention.

This is also the first time the dominance of the right-hemisphere for VV perception was indicated using a non-invasive brain stimulation technique. The observation of greater and longer-lasting changes with right-hemisphere HD-tDCS in relation to left hemisphere stimulation indicates a more robust influence of the right hemisphere in VV perception. Other methods showing the right hemisphere dominance for VV perception described in the literature were structural resonance imaging³⁵, functional magnetic resonance imaging²⁷, positron emission tomography³⁶, electro-encephalography²⁶, and findings from neurological disorders that affect VV perception^{9,17,24,34}. A consideration is that we have only assessed right-handed volunteers. In left-handers, the left-hemisphere is dominant for the vestibular cortical function is as opposed to right-handers³⁶. Thus, a confirmation of the HD-tDCS influence on VV perception in left-handed subjects is needed.

We also consider effects dependent on transcranial electrical stimulation *dose*, which is determined by electrode montage (skin contact area/size and position of all electrodes), current intensity, and duration of the stimulation³⁷. We have previously described dose-response effects of our HD-tDCS montage on VV perception error increase associated with stimulation intensity²⁵. An alternative method to modify the dose is to increase the stimulation duration. The mean VV change observed after our 2mA HD-tDCS protocol applied in healthy participants for 2 minutes reported previously²⁵ and 20 minutes showed in the present study (at T5) were 1.23° and 3.54° respectively. Thus, here we can also interpret that the higher dose (longer stimulation duration) of our protocol might induce greater VV effects, acknowledging that this comparison considers data collected from separate clinical trials.

The external validity of our results may be restricted to the specific study population (healthy young adults), in the context of aging effects on VV perception previously described³⁸. Therefore, the assumption of comparable VV changes with HD-tDCS in the elderly population has yet to be confirmed. More complex interpretation and careful study design will be

necessary to determine VV changes in patients after stroke. The presence of brain lesions may differentially influence the outcome, resulting from lesion severity and location within the VV neural network, potential association with other sensorimotor deficits³⁹, and current flow distribution if the stimulation is applied over the lesioned hemisphere⁴⁰. This study supports further investigation of the effects of cathode-center HD-tDCS in patients with VV disorder after brain lesions. Future studies may also consider if multiple HD-tDCS sessions might induce more robust and enduring VV effects in this population.

Conclusions

Cathode-center HD-tDCS over either the right, or over the left TPJ, induces sustained VV error away from the stimulation side. The greater effect over the right hemisphere, supports prior literature for VV right-hemisphere dominance in humans. These findings suggest that our stimulation protocol may prove to be a promising treatment strategy for the highly prevalent and incapacitating VV disorder.

Declarations of interest

None

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Soterix Medical R for supplying the HD-tDCS devices and the study participants.

References

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-255. doi:10.1016/S0140-6736(13)61953-4
2. Oxley, Thomas J. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.
3. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311-322.
4. Pérennou D. Postural disorders and spatial neglect in stroke patients: a strong association. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24(4-6):319-334.
5. Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan I V., et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2247-2253. doi:10.1161/01.STR.0000027212.26686.48

6. Baggio JAO, Mazin SSC, Alessio-Alves FF, et al. Verticality perceptions associate with postural control and functionality in stroke patients. *PLoS One*. 2016;11(3):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0150754
7. Friedmann G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain*. 1970;93(2):313-328.
8. Kheradmand A and, Winnick A. Perception of upright: Multisensory convergence and the role of temporo-parietal cortex. *Front Neurol*. 2017;8(Octo):552. doi:10.3389/fneur.2017.00552
9. Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? *Brain*. 2008;131(9):2401-2413. doi:10.1093/brain/awn170
10. Pérennou, Dominic Alain et al. Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(4):570-575.
11. Karnath, H-O., S. Ferber and JD. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. *Neurology*. 2000;55(9):1298-1304.
12. Sharpe JA. What's up, doc? Altered perception of the haptic, postural, and visual vertical. *Neurology*. 2003;61(9):1172-1173.
13. Dieterich, Marianne and TB. Perception of verticality and vestibular disorders of balance and falls. *Front Neurol*. 2019;10.
14. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol*. 1993;33(3):292-299. doi:10.1002/ana.410330311
15. Bronstein AM. The interaction of otolith and proprioception of verticality: the effects of labyrinthine and CNS disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;871(1):324-333.
16. Bonan I V., Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):49-55. doi:10.1136/jnnp.2006.087791
17. Bonan I V., Leman MC, Legargasson JF, Guichard JP, Yelnik AP. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(4):484-491. doi:10.1177/1545968306289295
18. Dai, Shenhao et al. Balance, lateropulsion, and gait disorders in subacute stroke. *Neurology*. 2021;96(17):e2147-e2159.
19. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(3):633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
20. Nitsche, Michael A. and WP. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-1901.
21. Babyar S, Santos-Pontelli T, Will-Lemos T, et al. Center of Pressure Speed Changes with tDCS Versus GVS in Patients with Lateropulsion after Stroke. *Brain Stimul*. 2016;9(5):796-798. doi:10.1016/j.brs.2016.06.053
22. Santos-Pontelli TEG, Rimoli BP, Favoretto DB, et al. Polarity-dependent misperception

- of subjective visual vertical during and after transcranial direct current stimulation (tDCS). *PLoS One*. 2016;11(3):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0152331
23. Kheradmand A, Winnick A. Perception of upright: Multisensory convergence and the role of temporo-parietal cortex. *Front Neurol*. 2017;8:552. doi:10.3389/fneur.2017.00552
 24. Santos-Pontelli TE, Pontes-Neto OM, Araujo DB et al. Neuroimaging in stroke and non-stroke pusher patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):914-919. doi:10.1590/S0004-282X2011000700013
 25. Santos TEG, Favoretto DB, Toostani IG, et al. Manipulation of human verticality using high-definition transcranial direct current stimulation. *Front Neurol*. 2018;9(October):1-14. doi:10.3389/fneur.2018.00825
 26. Lopez C, Mercier MR, Halje P, Blanke O. Spatiotemporal dynamics of visual vertical judgments: Early and late brain mechanisms as revealed by high-density electrical neuroimaging. *Neuroscience*. 2011;181:134-149. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.02.009
 27. Saj A, Borel L, Honoré J. Functional neuroanatomy of vertical visual perception in humans. *Front Neurol*. 2019;10(FEB):1-5. doi:10.3389/fneur.2019.00142
 28. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
 29. Neri F, Mencarelli L, Menardi A, et al. A novel tDCS sham approach based on model-driven controlled shunting. *Brain Stimul*. 2020;13(2):507-516. doi:10.1016/j.brs.2019.11.004
 30. Fonteneau C, Mondino M, Arns M, et al. Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain Stimul*. 2019;12(3):668-673. doi:10.1016/j.brs.2018.12.977
 31. Kuo HI, Bikson M, Datta A, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 × 1 ring tDCS: A neurophysiological study. *Brain Stimul*. 2013;6(4):644-648. doi:10.1016/j.brs.2012.09.010
 32. Mikkonen M, Laakso I, Tanaka S, Hirata A. Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. *Brain Stimul*. 2020;13(1):117-124. doi:10.1016/j.brs.2019.09.017
 33. Karnath HO, Dieterich M. Spatial neglect - A vestibular disorder? *Brain*. 2006;129(2):293-305. doi:10.1093/brain/awh698
 34. Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology*. 2012;78(10):728-735. doi:10.1212/WNL.0b013e318248e544
 35. Kirsch V, Keeser D, Hergenroeder T, et al. Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct*. 2016;221(3):1291-1308. doi:10.1007/s00429-014-0971-x
 36. Dieterich M, Bense S, Lutz S, et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*. 2003;13(9):994-1007. doi:10.1093/cercor/13.9.994

37. Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016;9(5):641-661. doi:10.1016/j.brs.2016.06.004
38. Molina F, Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Rus A, Almagro DR, Del-Pino-Casado R. Misperception of the subjective visual vertical in neurological patients with or without stroke: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation.* 2019;44(3):379-388. doi:10.3233/NRE-182642
39. Babyar SR, Peterson MGE, Reding M. Case–Control Study of Impairments Associated with Recovery from “Pusher Syndrome” after Stroke: Logistic Regression Analyses. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(1):25-33. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.024
40. Bikson M, Brunoni AR, Charvet LE, et al. Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimul.* 2018;11(3):465-480. doi:10.1016/j.brs.2017.12.008

Appendices

Figure Files

Figure 1. (a) HD-tDCS electrode configuration and experimental set-up. (b) Inset represents the visual stimulus (red rod) presented to the participant in the virtual reality glasses for the assessment of visual verticality perception. Written informed consent was obtained from the participant for the publication of this image.

Figure 2. CONSORT diagram showing the flow of participants through each stage of the randomized crossover trial. R = right; L = left. RL: allocation sequence starting with the right followed by the left hemisphere stimulation; LR: allocation sequence starting with the left followed by the right hemisphere stimulation.

Figure 3. The visual verticality perception changes (difference from baseline) during and following HD-tDCS cathode center condition over the right and the left temporo-parietal junction in healthy subjects. The grey area represents the normal range of visual verticality perception.

Supplementary Materials and Methods

Statistical analysis – Linear mixed model equation:

$$Y_i = \beta_1 \text{SIDE}_{(\text{RIGHT})} + \beta_2 \text{SIDE}_{(\text{LEFT})} + \beta_3 \text{TIME}_{(\text{in hour})} + \beta_4 \text{SIDE} \times \text{TIME} + Z_i \gamma_i$$

Supplementary Equation E1: Equation of the theoretical model adopted. Y represents the difference between the VV assessed at an online or offline time-point of assessment and baseline; β 's represents the parameters associated with the explainable variables' contribution (fixed-effects), and γ represents the individual contribution (random-effects).

Supplementary Results

There were adverse effects reported through Visual Analog Scale Score for discomfort following right HD-tDCS. There were 2 adverse effects represented by mild headache after left-hemisphere stimulation session (see Table S1). There was spontaneous improvement of symptoms reported later by the subjects.

The VV responses over time, for each brain hemisphere of all 40 participants (see Supplementary Figure F1). These findings confirm the dominance of HD-tDCS results in the right hemisphere for the VV outcome.

Supplementary Table S1: Safety profiles at each HD-tDCS condition

Adverse Events	Cathode center HD-tDCS Right-hemisphere	Cathode center HD-tDCS Left-hemisphere
Seizure (n)	0	0
Headache (n)	0	2
Scalp pain (n)	0	0
Neck pain (n)	0	0
Itching (n)	0	0
Tingling (n)	0	0
Burning (n)	0	0
Sleepiness (n)	0	0
Trouble concentrating (n)	0	0
Mood change (n)	0	0

n = number of participants.

Supplementary Figure F1: Individual profile plot represents the evolution of mean structure overtime, considering each side.