

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA (NEUROLOGIA)

DIANDRA BOSI FAVORETTO

**Distúrbio de Verticalidade Visual após Acidente Vascular Cerebral: estudo  
coorte e efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição**

Ribeirão Preto  
2023

DIANDRA BOSI FAVORETTO

**Distúrbio de Verticalidade Visual após Acidente Vascular Cerebral: estudo  
coorte e efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição**

**Versão Original**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Neurociências

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Taiza Elaine Grespan Santos Edwards

Coorientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto

Ribeirão Preto  
2023

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 na publicação  
Biblioteca  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo

Favoretto, Diandra Bosi

Distúrbio de Verticalidade Visual após Acidente Vascular Cerebral: estudo coorte e efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição / Diandra Bosi Favoretto; orientadora, Taiza Elaine Grespan Santos Edwards. Ribeirão Preto: FMRP, 2023.

170 p. : il.; 30 cm

Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia), do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Percepção de Verticalidade Visual. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Estimulação Transcraniana Não-invasiva de Alta Definição (HD-ETCC).

Nome: FAVORETTO, Diandra Bosi

Título: Distúrbio de Verticalidade Visual após Acidente Vascular Cerebral: estudo coorte e efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia), do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca Examinadora:

Prof.(a). Dr.(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr.(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr.(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr.(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr.(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico esta tese a minha amada e querida família, pelo amor e confiança incondicional. Com carinho, a todos os pacientes e a seus familiares. Saudosamente, à Eliana Favorêto Mendonça. Com apreço, à Taiza.

## AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Taiza Elaine Grespan Santos Edwards, pelos ensinamentos profissionais e inesgotável generosidade. Obrigada por sua amizade e dedicação tornando este sonho em realidade. Minha eterna admiração, gratidão e respeito!

Ao meu Co-orientador Professor Dr. Octávio Marques Pontes Neto e ao professor Dr. João Pereira Leite por tantos aprendizados, oportunidades e apoio acadêmico. Muito obrigada pela confiança!

Ao Prof. Dr. Dylan Edwards, pela incansável colaboração para a realização deste estudo. *Thank you!*

A todos os pacientes e seus familiares que generosamente possibilitaram o desenvolvimento deste estudo, sem vocês nada disso seria possível. Muito Obrigada!

Aos meus familiares pelo apoio incondicional, por compreenderem minha ausência e estarem presentes de todas as formas possíveis. Agradeço aos meus pais, Roberval e Roberia, pelo amor, pelos ensinamentos de vida e incentivos incondicionais. Ao Gustavo, meu amado companheiro, por não me deixar desistir e sempre me impulsionar. Pelo amor pleno, pela paciência e cuidados constantes. Ao meu irmão Natalle, Joildes e a doce Alice, por acreditarem e torcerem sempre por mim em todos os momentos. Em especial as minhas avós Irene e Marina, pelos ensinamentos de dignidade e persistência. Gratidão eterna as minhas tias-mães Hosana, Marilena e Josefa por jamais me deixarem desistir, por serem os alicerces da minha vida e pelo amor infinito. A minha afilhada Eliana, pela constante alegria e esperança. Obrigada a todos os meus tios, tias, primos e primas, pois, perto ou longe sempre me impulsionaram. Obrigada família! Aos amigos de longa data obrigada pela torcida, nada seria possível sem vocês. Eterna gratidão!

A todos os integrantes precursores e recentes do grupo de pesquisa BrainSMC Lab. Especialmente ao Luan, parceiro de pesquisa com quem tive o privilégio de poder contar com o apoio, confiança e tempo dedicado para este trabalho se tornar realidade. Obrigada pela amizade e dedicação! Ao Eduardo e ao Thiago, por infinita cooperação e dedicação tornando este trabalho possível de ser realizado, muito obrigada!

Em especial a Karina e a Brunna, admiráveis pessoas e amigas queridas, pelas quais tenho imensurável gratidão por me guiarem nos caminhos certos. Muito obrigada por tanto cuidarem de mim!

À toda equipe do Laboratório de Neurologia Vasculuar. Com muito carinho aos pesquisadores de treinamento técnico REAVER, Flávia e Pamella, e tantos outros deste grupo. A equipe médica da neurologia vascular HC, em especial a Millene Camilo. Muitíssimo obrigada!

As queridas amigas Larissa Audi, Alessa e Marília, pelo reencontro nesta vida e por abrirem todas as portas possíveis e impossíveis. Agradeço imensamente!

À Fernanda, eternamente obrigada por me mostrar que a generosidade não possui limites, que ensinar é saber cuidar. Sua incansável e extraordinária dedicação a mim transformou dores em alegrias!

A Luci Rose Nassif Menezes, secretária da Pós-graduação da Neurologia, que muito me auxiliou com paciência e afinho durante toda a trajetória do doutorado.

Ao Geraldo Cássio dos Reis, pela disponibilidade ímpar em contribuir com as análises estatísticas do estudo e pelo esclarecimento de todas as dúvidas.

A Soterix Medical pela presteza ao nosso grupo de pesquisa, fundamental apoio para a conclusão deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de doutorado para a realização da pesquisa.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro e científico.

Agradeço também à todas as outras pessoas que aqui eu não citei o nome, mas não menos importantes, que direta ou indiretamente, participaram desse momento.

*“Trabalho é amor tornado visível.”*

(Khalil Gibran, 2009, p.19).

## RESUMO

**FAVORETTO, D. B. Distúrbio de Verticalidade Visual após Acidente Vascular Cerebral: estudo coorte e efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição.** 2023. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal doença responsável por incapacidade funcional no mundo. Distúrbios de percepção de verticalidade visual (VV) estão presentes na maioria desses pacientes e geram grave incapacidade funcional. Entretanto, faltam evidências acerca da relação entre distúrbios de VV, funcionalidade, assim como tratamentos eficazes. Nesse contexto, a estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição (HD-ETCC) é ferramenta potencial para a recuperação de distúrbios de VV. Portanto, o presente estudo teve como objetivos analisar a VV em pacientes com AVC agudo e sua recuperação na fase subaguda (Parte I) e conduzir investigação preliminar randomizada, duplo cega e controlada para explorar a segurança e efeitos da HD-ETCC sobre a junção temporoparietal (JTP) contralateral à lesão encefálica na VV em duas pacientes com primeiro AVC isquêmico subagudo (Parte II). Na Parte I, foi realizado um estudo coorte prospectivo em pacientes com diagnóstico de AVC agudo admitidos em um hospital terciário, no período de um ano. Foram incluídos 118 pacientes com idade média de  $60,2 \pm 12,9$  anos, sendo maioria AVC isquêmico (84,7%) e em hemisfério cerebral direito (62,4%). A VV foi estimada de três formas: VV de orientação por média dos valores reais (VVo), VV de incerteza por média dos valores absolutos (VVi-mab) e VV de incerteza por desvio padrão da VVo (VVi-dp). A alteração da VVi-mab foi o método com maior prevalência de inclinação (72%). Foram observados parâmetros de corte (*cutoff*) em relação à Escala de Rankin modificada (ERm) para VVi-dp ( $2,6^\circ$ ) na fase aguda, e para VVi-mab ( $3,2^\circ$  e  $4^\circ$ ) nas fases aguda e subaguda, respectivamente. Houve correlação significativa ( $p \leq 0,05$ ) da VVi-mab na fase aguda com a ERm ( $r=0,35$ ) e na fase crônica com ERm ( $r_s=0,33$ ) e Índice de Barthel (IB) ( $r_s=-0,29$ ). Existiu correlação significativa da VVi-dp com ERm no período agudo ( $r_s=0,27$ ) e em 3 meses ( $r_s=0,30$ ), e com IB em 3 meses ( $r_s=-0,34$ ). A VVi-mab foi a estimativa que mais se relacionou com a funcionalidade. Na fase subaguda, a recuperação da VVi-dp foi associada a melhoras funcionais e percepção espacial, e a maioria dos pacientes avaliados não recuperou do distúrbio de VVi-mab e VVi-dp. A lateropulsão (SCP  $> 0,5$ ) esteve presente em 9,4% dos pacientes com primeiro AVC. Na parte II, cada paciente realizou uma sessão de HD-ETCC cátodo central (intervenção) e uma de ânodo central (controle ativo), com 2mA, por 20 minutos. A VV e desfechos funcionais foram avaliados antes, durante, imediatamente após e 30 minutos após a HD-ETCC. Não houve efeitos adversos. Nos dois casos houve redução da VVo e VVi-mab após a montagem cátodo central. Após a montagem ânodo central, uma paciente apresentou melhora e outra piora da VVo e VVi-mab. O estudo observacional (Parte I) indicou associação da VVi-mab e VVi-dp com os desfechos funcionais, além de estabelecer os valores de *cutoff* de forma inédita. Os resultados da Parte II indicaram preliminar segurança e efeito positivo do protocolo, o que sugere ser promissor para tratamento de distúrbio de VV e desequilíbrio postural.

Palavras-chave: Percepção de verticalidade visual. Acidente vascular cerebral. Estimulação transcraniana não-invasiva de alta definição (HD-ETCC).

## ABSTRACT

FAVORETTO, D. B. **Visual verticality disorder after stroke: cohort study and effects of high-definition transcranial direct current stimulation**. 2023. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Stroke is the primary disease responsible for functional disability worldwide. Visual verticality (VV) perception disorders are present in most stroke patients, leading to severe functional disability. However, there is no evidence of the relationship between VV disorders, functionality, or effective treatments. In this context, high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is a potential tool for recovering VV disorders. Therefore, the present study aimed to analyze VV in patients with acute stroke and its recovery in the subacute phase (Part I) and to conduct a preliminary randomized, double-blind, controlled investigation to explore the safety and effects of HD-tDCS applied over the temporoparietal junction (TPJ) contralateral to the brain lesion on VV in two patients with first subacute ischemic stroke (Part II). In Part I, a prospective cohort study was carried out on patients diagnosed with acute stroke admitted to a tertiary hospital over one year. A total of 118 patients were included, with a mean age of  $60.2 \pm 12.9$  years, the majority being ischemic strokes (84.7%) and in the right cerebral hemisphere (62.4%). VV was estimated in three ways: VV orientation by mean of real values (VV<sub>o</sub>), VV uncertainty by mean of absolute values (VVi-mab), and VV uncertainty by standard deviation of VV<sub>o</sub> (VVi-sd). Altered VVi-mab was the method with the highest prevalence of inclination (72%). Cutoff parameters were observed about the modified Rankin Scale (ER<sub>m</sub>) for VVi-dp ( $2.6^\circ$ ) in the acute phase and for VVi-mab ( $3.2^\circ$  and  $4^\circ$ ) in the acute and subacute phases, respectively. There was a significant correlation ( $p \leq 0.05$ ) of VVi-mab in the acute phase with ER<sub>m</sub> ( $r=0.35$ ) and in the chronic phase with ER<sub>m</sub> ( $r_s=0.33$ ) and the Barthel Index (BI) ( $r_s=-0.29$ ). There was a significant correlation between VVi-dp and ER<sub>m</sub> in the acute period ( $r_s=0.27$ ) and, at three months ( $r_s=0.30$ ), and with BI at three months ( $r_s=-0.34$ ). VVi-mab was the estimate most closely related to functionality. In the subacute phase, recovery of VVi-dp was associated with functional improvement and spatial perception, and most of the patients evaluated did not recover from VVi-mab and VVi-dp disorders. Lateropulsion (SCP $>0.5$ ) was present in 9.4% of patients with a first stroke. In part II, each patient underwent one session of cathode center HD-tDCS (intervention) and one of anode center (active control), with 2mA, for 20 minutes. VV and functional outcomes were assessed before, during, immediately after, and 30 minutes after HD-tDCS. There were no adverse effects. In both cases, there was a reduction in the VV<sub>o</sub> and VVi-mab tilts after the cathode center condition. After anode center condition, one patient improved, and the other worsened VV<sub>o</sub> and VVi-mab. The observational study (Part I) indicated an association of VVi-mab and VVi-sd with functional outcomes, as well as established cutoff parameters in an unprecedented way. The results of Part II showed preliminary safety and a positive effect of the protocol, which suggests that it is promising for treating VV disorders and postural imbalance.

Keywords: Visual verticality. Stroke. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS).

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 – Divisão dos períodos críticos após AVC .....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 2 - Avaliações das percepções de verticalidade .....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3 - Método do balde para avaliação da VV.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 4 - Resposta da atividade cerebral durante o julgamento da VV.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 5 - Modelo representativo das lesões encefálicas e heminegligência visuo espacial esquerda .....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 6 - Avaliação BIT tarefa de cancelamento de linhas paciente com negligência visuo espacial .....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 7 - Paciente com hemiparesia a esquerda e lateropulsão na posição sentada .....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 8 - Exemplos de modelos de estimuladores transcranianos .....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 9 - Fluxograma do estudo .....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 10 - Inclusão de participantes no estudo ao longo do período de recrutamento .....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 11 - Tarefa de cancelamento de linhas .....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 12 - Tarefa Cancelamento de Letras.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 13 - Tarefa de cancelamento de estrelas.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 14 - Tarefa Bisseção de Linhas.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 15 - Parte A do Tarefa de Copiar Figuras e Formas .....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 16 - Parte B do Teste de copiar Figuras e Formas .....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 17 – Avaliação da VV pelo Método do Balde com inclinômetro digital .....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 18 - Diagrama com presença de alteração das percepções de VV .....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 19 - Gráficos de dispersão entre verticalidade visual e funcionalidade na fase aguda e subaguda .....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 20 - Gráficos dos resíduos.....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 21 - Gráficos de dispersão da BIT total na fase aguda com a VV na fase subaguda .....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 22 - Diagrama esquemático do estudo II - etapas das coleta de dados .....</i>	<i>107</i>
<i>Figura 23 - Esquema do protocolo de avaliação do estudo .....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 24 - Referências anatômicas usadas para a colocação dos eletrodos HD-ETCC .....</i>	<i>110</i>
<i>Figura 25 – Imagem esquemática da posição dos eletrodos HD-ETCC.....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 26 – Modelagem da corrente elétrica montagem HD-ETCC eletrodo central sobre a JTP direita .....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 27 – Equipamento HD-ETCC utilizado no estudo .....</i>	<i>113</i>
<i>Figura 28 - Gráficos dos efeitos da VV de orientação durante as condições cátodo HD-ETCC.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 29 - Gráficos dos efeitos da VV de incerteza durante as condições cátodo HD-ETCC.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 30 – Neuroimagens para caracterização das lesões encefálicas .....</i>	<i>119</i>

## LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 - Características clínicas e demográficas na fase aguda segundo classificação da VV .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 2 - Dados etiológicos do AVC segundo classificação da VV .....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e a soma dos valores das pontuações de corte da VV no Rankin fase aguda e VV no Rankin e no Barthel de 3 meses .....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 4 - Correlações entre VV e Rankin fase aguda e VV, Rankin e Barthel de 3 meses .....</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 5 - Dados clínicos e demográficos na fase aguda de acordo com recuperação da VV em 3 meses .....</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 6 - Desfechos das escalas funcionais das avaliações de 3 meses após AVC de acordo com a recuperação da VV .....</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 7 - Dados demográficos e características do AVC em função da Lateropulsão .....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 8 - Sinais de lateropulsão e de alteração de VV em função da Lateropulsão .....</i>	<i>88</i>
<i>Tabela 9 - Déficits clínicos em função da Lateropulsão .....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 10 – Variáveis preditoras de desvios da VV na fase subaguda .....</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 11 - Dados da avaliação na fase aguda após AVC .....</i>	<i>114</i>
<i>Tabela 12 - Escores escalas clínicas basais do tratamento HD-ETCC .....</i>	<i>116</i>
<i>Tabela 13 - Dados das medidas de VV valores de orientação para cada condição de polaridade HD-ETCC .....</i>	<i>117</i>
<i>Tabela 14 - Dados das medidas de VV valores de incerteza para cada condição de polaridade HD-ETCC .....</i>	<i>117</i>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA Artéria cerebral Anterior  
ACM Artéria cerebral Média  
ACP Artéria cerebral Posterior  
ADNV Ambulatório de Doenças Neurovasculares  
AIT Ataque Isquêmico Transitório  
AUC área sob a curva (*area under the curve*)  
AVC Acidente Vascular Cerebral  
AVCh Acidente Vascular Cerebral hemorrágico  
AVCi Acidente Vascular Cerebral isquêmico  
BDNF Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro  
BIT *Behavioral Inattention Test*  
BLS *Burke Lateropulsion Scale*  
COVID-19 Coronavírus SARS-CoV-2  
E Índice de Especificidade  
EMT Estimulação Magnética Transcraniana  
ERm Escala de Rankin modificada  
ETC Terapia Eletroconvulsiva  
ETCC Estimulação Elétrica por Corrente Contínua  
HD-ETCC Estimulação Elétrica por Corrente Contínua de Alta Definição  
HSA Hemorragia Subaracnóidea  
IB Índice de Barthel  
JTP Junção Temporoparietal  
LACS Síndromes Lacunares  
LTD Potencial de Longa Depressão  
LTP Potencial de Longa Duração  
MEEM Miniexame do Estado Mental  
MIF Medida de Independência Funcional  
NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale  
NMDA Receptor N- metil - D -aspartato  
PACS Síndromes de Circular Anterior Parcial

POCS Síndromes de Circulação Posterior  
REAVÉR Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto  
REPVV Registro Epidemiológico de Percepção de Verticalidade Visual  
ROC *Receiver Operating Characteristic*  
S Índice de Sensibilidade  
SCP Escala para Comportamento de Empurrar (*Scale for Contraversive Pushing*)  
SE Síndrome do Empurrador  
SNC Sistema Nervoso Central  
TACS Síndromes de Circular Anterior Total  
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TVC Trombose Venosa Cerebral  
UE-HCFMRP Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
VP Percepção de Verticalidade Postural  
VPr Percepção de Verticalidade Proprioceptiva  
VV Percepção de Verticalidade Visual  
VVi-dp Verticalidade Visual de incerteza por desvio padrão de valores reais  
VVi-mab Verticalidade Visual de incerteza por média de valores absolutos  
VVo Verticalidade Visual de orientação

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
1.1.	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	17
1.2.	PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE	20
1.3.	PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE VISUAL NO AVC	26
1.4.	<i>CUTOFF</i> DA VERTICALIDADE VISUAL NO AVC	29
1.5.	VERTICALIDADE VISUAL ASSOCIADA A NEGLIGÊNCIA ESPACIAL	31
1.6.	LATEROPULSÃO	34
1.7.	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NÃO INVASIVA	38
<b>2.</b>	<b>PARTE I: ESTUDO COORTE PROSPECTIVO</b>	<b>46</b>
2.1.	OBJETIVOS	46
2.1.1.	OBJETIVO GERAL	46
2.1.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
2.2.	MATERIAIS E MÉTODOS	47
2.2.1.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	47
2.2.2.	POPULAÇÃO	47
2.2.2.1.	Critérios de Inclusão	47
2.2.2.2.	Critérios de Exclusão	48
2.2.2.3.	Critérios de Registro do Estudo	51
2.2.3.	PROCEDIMENTOS	51
2.2.3.1.	Coleta e armazenamento dos dados	52
2.2.3.2.	Avaliação Clínica	52
2.2.3.3.	Avaliação da Percepção de Verticalidade Visual	60
2.3.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	63
2.4.	RESULTADOS	66
2.4.1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E ETIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO VV	66
2.4.2.	PARÂMETRO DE DICOTOMIZAÇÃO DA VV ( <i>CUTOFF</i> )	75
2.4.3.	CORRELAÇÕES ENTRE VV E FUNCIONALIDADE	78
2.4.4.	AVALIAÇÕES DE 3 MESES APÓS O AVC	81

2.4.5.	LATEROPULSÃO	87
2.4.6.	FATORES PREDITIVOS DE DESVIOS DA VV EM 3 MESES	90
2.5.	DISCUSSÃO	93
2.6.	CONCLUSÕES	104
<b>3.</b>	<b>PARTE II: SERIE DE CASOS</b>	<b>105</b>
3.1.	OBJETIVOS	105
3.1.1.	OBJETIVO PRIMÁRIO	105
3.1.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	105
3.2.	MATERIAIS E MÉTODOS	106
3.2.1.	CASUÍSTICA	106
3.2.2.	SELEÇÃO DA AMOSTRA	106
3.2.3.	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	107
3.2.3.1.	AVALIAÇÃO CLÍNICA	108
3.2.3.2.	AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE VISUAL	108
3.2.3.3.	PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO	110
3.3.	RELATO DE CASOS	114
3.3.1.	CASO 1	114
3.3.2.	CASO 2	115
3.3.3.	RESULTADOS	116
3.4.	DISCUSSÃO	120
3.5.	CONCLUSÕES	126
<b>4.</b>	<b>TRABALHOS FUTUROS</b>	<b>127</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>128</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>150</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>157</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

As doenças cerebrovasculares estão entre os fatores primordiais causadores de incapacidade e de óbito no mundo. Segundo as projeções globais de problemas sérios de saúde, estas doenças continuarão liderando as causas de morte e de comprometimento funcional a nível global até 2060 (SLEEMAN et al., 2019). O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal e mais grave doença de origem cerebrovascular. Atualmente, é o segundo maior fator que desencadeia óbito e o primeiro de incapacidade mundial. Aproximadamente 10 milhões de pessoas sofrem AVC anualmente (FEIGIN, 2019). Podendo ser descrito como um episódio súbito de perda da função cerebral decorrente de alterações na suplementação do fluxo sanguíneo, esse fenômeno vascular resulta em déficit neurológico focal de início inesperado (SACCO et al., 2013).

Dentre as classificações, os principais tipos de AVC são: isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico (AVCi) é causado por uma oclusão ou hipoperfusão de um vaso sanguíneo, gerando limitação no fluxo de oxigênio e glicose com consequente isquemia para região cerebral correspondente (LEWANDOWSKI; BARSAN, 2001). O AVCi é o mais frequente dentre os tipos de AVC e equivale a cerca de 75 a 80% dos casos de AVC (CABRAL et al., 2016; JOHNSON et al., 2019), com principais fatores de risco a idade, hipertensão arterial, sexo masculino, tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, fibrilação atrial, estenose de carótida e histórico familiar (ARSAVA et al., 2017; RODGERS et al., 2004).

O AVC hemorrágico (AVCh), em contrapartida, ocorre devido a ruptura espontânea de um vaso, de forma não traumática, caracterizado pelo extravasamento de sangue dentro da cavidade cerebral. Seus subtipos variam de acordo com a região acometida, podendo ser a hemorragia intracerebral quando a concentração sanguínea se localiza no parênquima cerebral, a hemorragia subaracnóidea quando há comprometimento do espaço subaracnóideo, e/ou a hemorragia intraventricular quando a difusão sanguínea atinge o sistema ventricular (FERRO, 2006). As hemorragias intracerebral

e subaracnóidea correspondem por cerca de 15 a 20% dos AVCs, sendo 80% dos casos de hemorragia subaracnóidea tem origem por ruptura aneurismática. A principal etiologia do AVCh é a hipertensão arterial sistêmica (AGUILAR; BROTT, 2011). As taxas de mortalidade e de incapacidade são superiores no AVCh em relação ao AVCi (CABRAL et al., 2016; GORELICK, 2019; JOHNSON et al., 2019).

Associado ao crescente envelhecimento populacional a incidência de AVC aumentou em países desenvolvidos e esta taxa mais do que dobrou nos subdesenvolvidos nos últimos 40 anos (AVEZUM et al., 2015). Entretanto, houve uma redução significativa nos índices de mortalidade em virtude dos tratamentos preventivos, das inovações baseadas em evidências no atendimento agudo e do monitoramento epidemiológico (GATTELLARI et al., 2020; JOHNSON et al., 2019).

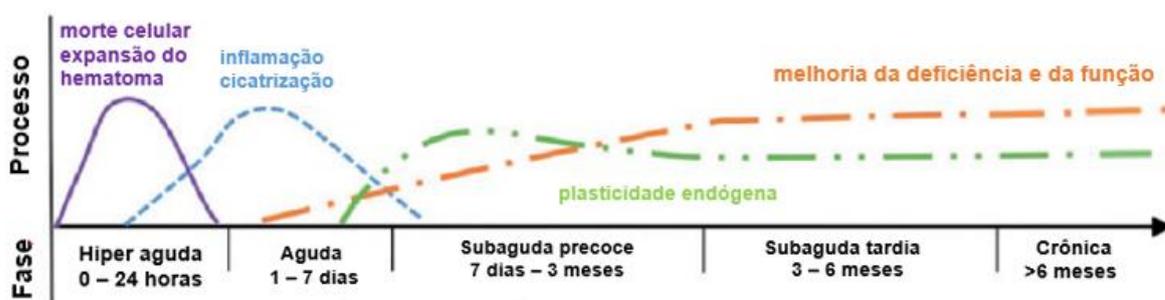
Recentemente, a *American Stroke Association* reforçou a importância da implementação de técnicas e recursos preconizados para os cuidados do AVC, principalmente na fase aguda (ADEOYE et al., 2019). Nessas diretrizes, houve destaque ao tratamento trombolítico (EBINGER et al., 2015) e à trombectomia endovascular (SAVER; GOYAL; HILL, 2017) que são aplicados nas primeiras horas dos sintomas no AVCi, além da hemicraniectomia descompressiva, procedimento cirúrgico usado no AVC maligno e AVCh (JÜTTLER et al., 2007). Outras estratégias relevantes são a utilização de unidades móveis especializadas (FASSBENDER et al., 2017), da telemedicina para o atendimento a distância com neurologista vascular (SCHWAMM et al., 2009; SWITZER et al., 2013) e das unidades especializadas nos hospitais denominadas Unidades de AVC (GANESH et al., 2016). A soma destes fatores proporciona um progresso no atendimento, no tratamento e no prognóstico funcional dos pacientes que sobrevivem a fase aguda (ADEOYE et al., 2019).

Apesar de todos estes esforços, o cenário mundial do AVC foi agravado em razão da doença causada por infecção do coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) no início de 2020. Estudos recentes comprovaram que a COVID-19 influencia diretamente no desenvolvimento de doenças tromboembólicas e manifestações neurológicas, inclusive o AVC (MAO et al., 2020; OXLEY, THOMAS J., 2020). Novas pesquisas constataram que o AVC isquêmico relacionado à COVID-19 pode ser circunstancial à microangiopatia trombótica, endoteliopatia vascular, dissecação arterial ou leucoencefalopatia. Por outro lado, o AVC hemorrágico está interligado à hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea ou micro hemorragias cerebrais

(HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020). A pandemia ocasionou um alerta em relação a importante queda na procura e no número de atendimentos especializados do AVC na fase aguda. Os autores descreveram uma diminuição de aproximadamente 11,5% das admissões hospitalares por AVC e redução de 13,2% na aplicação de trombólise intravenosa, o que gerou maior demanda de atendimento e tratamento na fase tardia, diminuiu as chances do paciente receber adequado tratamento precoce e, provavelmente, causou mais óbitos e sequelas (DEMAERSCHALK, 2021; KUMAR; LALL; SINGH, 2021; RINKEL et al., 2021).

Atualmente no âmbito das doenças cerebrovasculares é importante compreender o tempo ideal para a realização das intervenções terapêuticas voltadas para a recuperação. Visando isso, autores conceituaram a cronologia do evento neurovascular divididas em fases hiperaguda, aguda, subaguda precoce, subaguda tardia e crônica. O tempo de recuperação foi determinado seguindo biomarcadores fisiológicos (Figura 1), elucidando que o momento propício para o tratamento dessa doença está diretamente relacionado com prognósticos favoráveis e/ou desfavoráveis (BERNHARDT et al., 2017).

Figura 1 – Divisão dos períodos críticos após AVC



Fonte: Adaptado de Bernhardt et al., 2017.

É importante destacar que 60% das pessoas acometidas com AVC no mundo possuem menos de 70 anos. Outra situação notável é o aumento significativo nas taxas de ocorrência na população com faixa etária entre 15 a 49 anos de idade, ou seja, economicamente ativa (FEIGIN, 2019). A maioria destes sobreviventes apresentam algum tipo de sequela, incluindo distúrbios visuais e de linguagem, depressão, alterações de raciocínio e memória, déficits motores, sensoriais, visuoespaciais, posturais e de locomoção (SIBBRITT et al., 2021; SKOLARUS et al.,

2014). Outra característica relevante é a fadiga após AVC, presente em cerca de 23% a 75%, advinda de distúrbios psicocognitivos, fisiológicos e orgânicos (CHOI-KWON; KIM, 2011).

O conjunto destas alterações resultam em graves limitações na mobilidade e na independência durante as atividades de vida diária. Impactando negativamente na qualidade de vida e em importantes prejuízos econômicos não somente aos pacientes, como a seus familiares (THRIFT et al., 2017). Os transtornos posturais reproduzem uma deficiência primária após AVC, com consequente perda de autonomia, aumento do risco de quedas e perdas funcionais (PÉRENNOU et al., 2005). Considerando que o AVC se trata de uma doença altamente debilitante e ainda em ascendente ocorrência, a investigação dos fatores que debilitam o controle motor durante o período hospitalar e período domiciliar de indivíduos acometidos com AVC é elemento indispensável para o desenvolvimento de novas e eficazes estratégias de reabilitação a fim de ampliar as possibilidades de recuperação funcional desses pacientes.

## **1.2. PERCEÇÃO DE VERTICALIDADE**

O movimento é uma condição primordial da vida e uma interação adequada entre corpo e espaço determina a capacidade de promover a orientação postural. Nesse contexto, o controle postural é a habilidade de manter a orientação postural e os mecanismos fundamentais do movimento, diante de perturbações externas como a força da gravidade. Em condições normais, ocorre em alinhamento do corpo com a força vertical (ANNE SHUMWAY-COOK, 2016; CHANG; KU; CHANG, 2017; VAUGOYEAU et al., 2007). Durante a execução das atividades do dia a dia, a orientação vertical é essencialmente empregada. Para isso, o cérebro utiliza-se de uma integração de múltiplos sistemas para a manutenção da postura na posição vertical (DAY, 2002).

A integração e o equilíbrio dessas vias de informações envolvem especial processamento dos sistemas visuais, vestibulares e somatossensoriais. Cada um desses fornece diferentes tipos de informações para o Sistema Nervoso Central (SNC) (BARRA et al., 2012; BOREL et al., 2008; BRONSTEIN, 1999), os quais favorecerem

a conservação de uma postura corporal estável e ereta (DAY, 2002; KILBY et al., 2017). O modelo da vertical comportamental reproduz a orientação do corpo em referência ao vetor gravitacional da Terra cuja integração fornece o conceito da verticalidade interna nos humanos (LOPEZ et al., 2011; PERENNOU et al., 2008). Alterações em alguma destas redes neurais resultam em déficits diversos e em fatores que restringem o movimento, dentre eles, prejuízos no controle postural (GENTHON et al., 2008).

O sistema vestibular é composto por receptores periféricos, conexões de processamento central e sistemas de ação e resposta motora. A fração periférica é formada por três canais semicirculares responsáveis pela detecção dos movimentos rotacionais da cabeça (aceleração angular) e pelos órgãos otolíticos (utrículo e sáculo) encarregados pelo registro da orientação espacial da cabeça em relação a gravidade (aceleração linear) (BRONSTEIN, 1999). As mensagens geradas pelo sistema sensorial periférico são encaminhadas pelo nervo vestibular aos núcleos vestibulares, seguem pelas vias vestibulo-tálamo-corticais em direção ao tálamo e córtex cerebral. No córtex, esses sinais são processados e integrados a outras informações sensoriais como as visuais, proprioceptivas, auditivas, somatossensoriais e viscerais em diversos locais do SNC. Por consequência, são geradas informações a respeito da orientação espacial e da percepção do movimento (ANGELAKI; CULLEN, 2008; MCCALL; MILLER; BALABAN, 2021).

A partir do SNC, projeções regridem aos núcleos vestibulares modulando os reflexos vestibulo-ocular (RVO) e vestibulo-espinhal (RVE). O primeiro é responsável por proporcionar uma visão nítida, apesar da movimentação da cabeça e o segundo permite um movimento corpóreo compensatório que favorece a manutenção do equilíbrio (ST GEORGE; FITZPATRICK, 2011). Diversas regiões corticais recebem projeções vestibulares bilaterais. Dentre elas, está o córtex parieto-insular, descrito por diversos autores como o local de representação do córtex vestibular (MCCREA; GDOWSKI; LUAN, 2006).

Os mecanismos de orientação em relação a gravidade relacionados ao controle da postura descritos pela literatura são diversos. Neste contexto, foram desenvolvidos métodos de avaliação da percepção do vetor gravitacional denominada de percepção de verticalidade, e subdivididas em: percepção de verticalidade visual (VV), percepção

de verticalidade propioceptiva (VPr - *haptic vertical*) e percepção de verticalidade postural (VP) (BORTOLAMI et al., 2006; PAGARKAR et al., 2013) (Figura 2).

Figura 2 - Avaliações das percepções de verticalidade



Fonte: Adaptado de acervo pessoal, 2020.

Notas: [a] Avaliação da percepção de verticalidade visual no plano frontal. [b] Avaliação da percepção de verticalidade postural no plano sagital. [c] avaliação da percepção de verticalidade propioceptiva no plano frontal.

A capacidade de definir o alinhamento de uma linha vertical em relação a força da gravidade, usando somente o campo visual, é denominada de percepção de verticalidade visual (VV) (Figura 1a) (CHIAROVANO et al., 2018). Os otólitos, graviceptores do sistema vestibular, são primordiais no processamento das respostas nesta percepção (H. CLARKE, U. SCHÖNFELD, C. HAMANN, 2001). A percepção de verticalidade propioceptiva (VPr; do inglês *haptic vertical*) investiga possíveis alterações da vertical comportamental ligadas diretamente ao sistema somatossensorial. Nela, avalia-se a habilidade do indivíduo em posicionar manualmente um objeto ou haste sem o uso da visão, somente com as mãos (Figura 1b) (BRONSTEIN et al., 2003). Outro parâmetro importante é a percepção de verticalidade postural (VP). Essa percepção reflete a capacidade da orientação vertical do corpo em relação à gravidade, na ausência de pistas visuais. Perturbações no sistema interoceptivo culminam em maiores erros da VP (Figura 1c) (NAKAMURA et al., 2020). Inicialmente para a VV, estipulou-se que o sentido da inclinação da linha deve ser positivo para desvios no sentido horário (parte superior da linha inclinada para o lado direito), e negativo no sentido anti-horário (parte superior da linha

inclinada para o lado esquerdo) em relação ao sujeito avaliado (KANASHIRO et al., 2007).

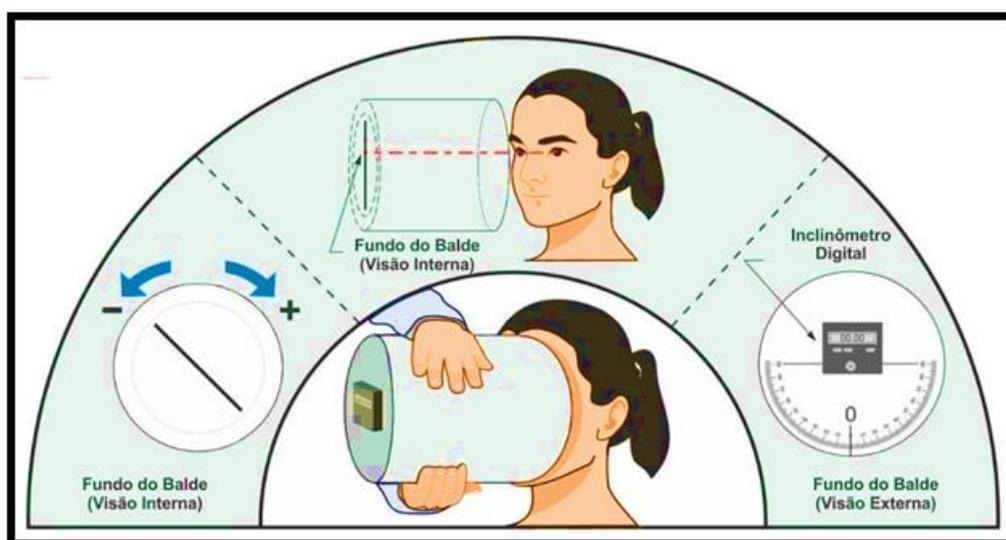
Em indivíduos saudáveis, valor médio da VP no plano sagital descrito por Barbieri et al. (2008) foi de  $0,78^\circ \pm 1,7^\circ$  (BARBIERI et al., 2008). Outros achados envolvendo o grupo destes autores, investigaram 87 pessoas, observando valores médios de  $-0,77^\circ \pm 1,22^\circ$  e concluiu que quanto maior a idade, mais alterados são os valores da PV. É provável que esse efeito decorra do declínio do modelo interno da verticalidade na população idosa (BARBIERI; GISSOT; PÉRENNOU, 2010). Nesta mesma linha, Israel e Giannopulu (2012) revelaram resultados da vertical postural no plano frontal de  $0,6^\circ \pm 4,2^\circ$  (ISRAËL; GIANNOPULU, 2012). Aumento da PV foi observado em idosos com histórico de alterações de equilíbrio posterior e quedas com inclinações de  $-3,7^\circ$  a  $4,1^\circ$  (MANCKOUNDIA et al., 2007). Menant et al. (2012) examinaram 195 idosos acima de 70 anos e 45% deles haviam referido ocorrência de queda no ano do estudo, com valores médios da percepção postural nas mulheres de  $1,24^\circ \pm 0,74$  e nos homens de  $0,97^\circ \pm 0,51$  nos homens (MENANT et al., 2012). No plano frontal, dados normativos de PV variaram de  $-2,5^\circ$  a  $2,5^\circ$  (MAZIBRADA et al., 2008; PÉRENNOU et al., 2008).

Baggio et al. (2016) analisaram os valores da VP e VPr com achados da posturografia em 45 pacientes após AVC. A angulação da VP no plano sagital foi de  $-1,44^\circ$  a  $2,54^\circ$ , e da VPr no mesmo plano variaram de  $-5,86^\circ$  a  $3,84^\circ$ . Além disto, os valores de todas as percepções tiveram correlação com os desfechos funcionais (BAGGIO et al., 2016). Anteriormente a estes achados, Pérennou et al. (2008) no grupo controle acharam valores de  $0,03^\circ \pm 0,9^\circ$  para a VP e  $0,25^\circ \pm 1,7^\circ$  para a VPr (PERENNOU et al., 2008). Outros autores reportaram médias do julgamento da VPr de  $0,45^\circ$  a  $1,02^\circ$  no grupo de sujeitos saudáveis (JOASSIN et al., 2010).

A VV constitui um exame clínico validado para detectar a capacidade de um sujeito em identificar se um objeto está alinhado na posição vertical com o uso da visão. Durante a execução do teste, é solicitado ao indivíduo para endireitar uma linha na posição vertical sem referências visuais ortogonais (FRIEDMANN, 1970). Os resultados do exame são mensurados em graus, com intuito de detectar problemas em diferentes níveis do trato vestibular (KUMAGAMI et al., 2009).

Os métodos usados para avaliação da VV são variados. Os mais usuais e descritos na literatura são os testes da luz no escuro (BOHMER; MAST, 1999), da cúpula hemisférica (DIETERICH; BRANDT, 2004), do método de ajustamento e o de escolha forçada (PISCICELLI; PÉRENNOU, 2017). Dentre outros mais recentes, estão um sistema de software (PAVAN et al., 2012) e um aplicativo via celular (DAI; KURIEN; LIN, 2020). Entretanto, uma das formas mais empregadas para avaliação da VV a beira leito é o teste do balde por ser prático, de baixo custo e de rápida aplicação (Figura 3). A inclinação da VV é um sinal preciso e com alta sensibilidade de desequilíbrio do tônus vestibular no plano sagital (ZWERGAL et al., 2009).

Figura 3 - Método do balde para avaliação da VV



Fonte: Elaborado pelo pesquisador Thiago Bronhara e adaptado de acervo pessoal, 2021.

Notas: Esquematização do método do balde de avaliação da percepção de verticalidade visual. Simulação da avaliação da VV com a vista interna do balde contendo uma haste vertical movimentada dinamicamente pelo avaliador para os lados direito e esquerdo do indivíduo avaliado. Vista externa do balde com o inclinômetro digital e seus resultados das medidas em graus.

O papel desempenhado por esta percepção interfere no processamento de informações vindas dos sistemas vestibular e visual dos centros cerebrais (CARRIOT et al., 2011; TROUSSELARD et al., 2004). Danos no sistema labiríntico podem provocar alterações consideráveis da VV (ANASTASOPOULOS; BRONSTEIN, 1999). Alguns autores, descreveram que existem influências dos sistemas somatossensorial e interoceptivo também nesta percepção. Porém, sua ação a nível do processamento neural e prováveis modificações na funcionalidade desses pacientes ainda requer

maior investigação (ANASTASOPOULOS; BRONSTEIN, 1999; PERENNOU et al., 2008; TROUSSELARD et al., 2004; VON GIERKE; PARKER, 1994).

As percepções de verticalidade vêm sendo estudadas por diversos autores em diferentes populações. Porém, no geral a maioria são oriundos de estudos comparativos entre pacientes e grupo controle de saudáveis. Deste modo, foram obtidos valores de normalidade aferidas em graus com pequenas diferenças entre os estudos. Um dos primeiros estudos sistemáticos a investigar a VV considerou a média dos desvios entre -2 a +2 graus (FRIEDMANN, 1970), sendo seguido por outros autores (KIM et al., 2009; OPPENLÄNDER et al., 2015; YELNIK et al., 2002). Em contrapartida, Vibert et al. (1999) em pesquisa comparativa entre pacientes com lesão vestibular e indivíduos saudáveis demonstraram os valores da faixa de normalidade da VV de  $-1,25^\circ$  a  $+1,75^\circ$ , nos saudáveis (VIBERT; HÄUSLER; SAFRAN, 1999). Em 2003, Garcia e Jáuregui-Renaud fizeram avaliações sequenciais na população saudável e encontraram médias de  $0,4^\circ (\pm 0,5^\circ)$  e  $0,3^\circ (\pm 0,5^\circ)$  da vertical visual (GARCÍA; JÁUREGUI-RENAUD, 2003).

Dieterich e Brandt (2004) avaliaram a VV em aproximadamente 110 indivíduos típicos traçaram os valores normativos entre  $-0,6^\circ$  e  $+1,2^\circ$ . O erro padrão maior aconteceu nos indivíduos com mais de 60 anos mantendo constância da vertical visual nas diferentes faixas de idade (DIETERICH; BRANDT, 2004). Kanashiro et al. (2007) avaliaram os valores da VV no plano frontal na população brasileira em diferentes faixas etárias. A angulação média encontrada foi de  $0,18^\circ \pm 0,77^\circ$  (KANASHIRO et al., 2007). Autores como Barra et al. (2010) e Saeys et al. (2010) encontraram média de  $0,24^\circ \pm 1^\circ$  (BARRA et al., 2010) e  $-0,24^\circ \pm 2,4^\circ$  (SAEYS et al., 2010), consecutivamente.

Estudo recente avaliou a ativação das áreas cerebrais durante a execução da VV em humanos. Após investigações neurofisiológicas e de imagens funcionais os autores comprovaram a ação bilateral nos córtices temporo-occipitais. Houve também forte acionamento em ambos os hemisférios no giro occipital superior, no lobo parietal, no giro temporal médio e superior, e nas áreas motoras suplementares auxiliadas pelo hipocampo para a integridade das funções. Outro fato relevante, foi a atividade dinâmica no hemisfério direito que ocorreu em direção ao lobo parietal inferior, o tálamo e a parte anterior do cerebelo especialmente no pedúnculo nodular e no denteado, responsáveis pelas informações de saída no planejamento motor. As

ativações específicas no hemisfério esquerdo foram mais notadas no giro parahipocampal e no tronco encefálico (SAJ; BOREL; HONORÉ, 2019) (Figura 4).

Figura 4 - Resposta da atividade cerebral durante o julgamento da VV



Fonte: Adaptado de Saj, Borel e Honoré, 2019.

Notas: Representação da ativação cerebral nos lados direito e esquerdo do cérebro durante a avaliação da VV. Ação nas áreas do giro parahipocampal e do tronco encefálico no hemisfério esquerdo. No hemisfério direito foram evidenciadas atividades no lobo parietal inferior, no tálamo e vista anterior do cerebelo. Em ambos os hemisférios ocorreu acionamento no giro occipital superior, no lobo parietal, no giro temporal médio e superior e nas áreas motoras suplementares.

Estes achados confirmam a ação das áreas do córtex motor, do cerebelo, dos gânglios da base e do tronco encefálico como geradoras do sistema de ação do movimento e da verticalidade humana. Justificando, de tal modo, a participação do lobo parietal nos processos que envolvem a atenção à posição e à manipulação dos objetos no espaço, como acontece na execução das percepções de verticalidade, especialmente visual (ANNE SHUMWAY-COOK, 2016; LEMAIRE et al., 2020).

### 1.3. PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE VISUAL NO AVC

Eventos cerebrovasculares em regiões das artérias cerebral posterior (ACP) e cerebral anterior (ACA) podem desencadear erros na percepção visual tanto para o lado ipsi- como contralateral a lesão encefálica. Nesse contexto, evidências indicam que a direção da inclinação da VV na população com AVC pode diferir de acordo com as áreas topográficas das lesões encefálicas. Infartos em território da artéria cerebral média (ACM) resultaram em desvios patológicos da VV contralateral a lesão. Lesões unilaterais localizadas no córtex parieto-insular, território da ACM, geraram inclinações denominadas contraversivas (BRANDT; DIETERICH, 2000). Recentemente, Conrad

et al (2023) fizeram o mapeamento dos núcleos talâmicos em representação da verticalidade visual. Os autores destacaram que inclinações da VV para o mesmo lado da lesão encefálica tiveram comprometimento de estruturas como o núcleo ventral posterior inferior e lateral, núcleo ventral lateral e reticular, gerando desordens na representação vestibular multissensorial. Enquanto desvios da VV opostos a lesão cerebral afetaram regiões do núcleo ventral posterior lateral e medial, ventral lateral, pulvinar medial e do núcleo central do tálamo, implicando, assim, em alterações somatomotoras (CONRAD et al., 2023).

AVC em região de tronco encefálico desencadeiam inclinação ipsilateral da VV e distúrbios oculomotores em 76% dos pacientes, anatomicamente há presença de lesões nos núcleos vestibulares medial e inferior caudal na medula, bem como, no lemnisco medial. Em contrapartida, desvios para o lado contralateral a lesão de tronco encefálico ocorrem em aproximadamente 20% desta população, provocado por alterações no núcleo vestibular medial rostral, no fascículo longitudinal medial e núcleo intersticial (de Cajal) (YANG et al., 2014).

A junção temporoparietal (JTP) é formada pelo encontro das estruturas da fissura silviana com os lóbulos parietal e temporal, sendo encarregada pela integração e processamento multissensorial e pela orientação espacial. Evidências indicaram a JTP como estrutura frequentemente comprometida em pacientes com AVC e presença de alterações da vertical visual (BAIER; DIETERICH, 2012; KHERADMAND; WINNICK, 2017). Nos estágios agudos após lesão encefálica erros da VV foram maiores, podendo haver melhora espontânea parcial e/ou total dos resultados nas fases subaguda e crônica (DIETERICH; BRANDT, 2019; ZWERGAL et al., 2009). Perturbações mais proeminentes da VV estão diretamente associadas a piores prognósticos clínicos.

Frequentemente, pacientes com AVC apresentam complicações em permanecer na postura ortostática, além de padrão inadequado durante a deambulação (PISCICELLI et al., 2015a; ROUGIER; PÉRENNOU, 2019). Esse mecanismo de descompensação com respostas motoras debilitantes provoca inclinação patológica das percepções de verticalidade em mais de 50% dos indivíduos pós AVC em nível supratentorial (BARRA et al., 2009; BONAN et al., 2007; DAREKAR et al., 2015), e em aproximadamente 94% dos pacientes com lesões agudas do tronco encefálico

unilateral, associado a acometimento das vias graviceptivas centrais (ZWERGAL; CNYRIM; ARBUSOW, 2008).

A investigação da VV na população acometida pelo Acidente Vascular Cerebral teve maior destaque a partir de seu melhor entendimento neurofisiológico e revelação de seu impacto negativo na funcionalidade dessa população. Em recente meta-análise, Molina et al. (2019) averiguaram quais estudos testaram a VV em pacientes com desordens neurológicas. A grande maioria dos artigos investigou a VV em pacientes com AVC por haver malefícios funcionais evidentes, maior risco de quedas e grande comprometimento na qualidade de vida desta população (CHO; LEE, 2013; MOLINA et al., 2019).

Piscicelli et al. (2016) recomendaram e destacaram a real necessidade de padronização do protocolo de avaliação da VV, a fim de possibilitar maior confiabilidade e replicabilidade. Os autores avaliaram a orientação da VV de 36 pacientes com primeiro AVC em período de reabilitação, na fase subaguda, e de 20 indivíduos controle. As avaliações aconteceram nas seguintes posições: tronco e cabeça livres; tronco mantido com apoio e cabeça livre; e tronco e cabeça mantidos com apoio. Os resultados tiveram grande variabilidade em virtude da inclinação do tronco e da capacidade de sedestação independente. O estudo concluiu que o alinhamento corporal interfere diretamente nas medidas da VV, sendo recomendável estabilizar e alinhar a cabeça e o tronco do paciente (JAEGER et al., 2016).

É relevante ressaltar que as perturbações de VV podem ser classificadas em VV de orientação (VV<sub>o</sub>) e VV de incerteza (VV<sub>i</sub>). Na VV<sub>o</sub>, a percepção é estimada pelo cálculo da média dos valores reais (positivos e negativos) das tentativas (BARRA et al., 2010; BONAN et al., 2006a, 2007; PISCICELLI et al., 2016; YELNIK et al., 2002). A VV<sub>i</sub>, possui duas principais maneiras de ser estimada: pelo desvio padrão dos valores reais (VV<sub>i</sub>-dp) (BARRA et al., 2010; BONAN et al., 2006a, 2007; PISCICELLI et al., 2016) ou pela média dos valores absolutos (em módulo) (LOMAS-VEGA et al., 2023; PETERCHEV et al., 2012; SANTOS-PONTELLI et al., 2016; SANTOS et al., 2018; TESIO; LONGO; ROTA, 2011). Entretanto, não há estudos que descreveram os resultados e compararam as frequências de distúrbio de VV em relação às três estimativas, como realizados no presente trabalho.

Nas últimas décadas, houve um aumento exponencial de publicações na literatura acerca das percepções de verticalidade em diversas doenças (FONSECA et al., 2016; HEFFERNAN et al., 2007; JOASSIN et al., 2010; VIBERT, 2000), reconhecendo sua real relevância prática e funcional. Especialmente em pacientes com AVC, apesar dos esforços, ainda são escassos estudos epidemiológicos prospectivos das percepções, e os que existem foram conduzidos apenas em população após AVC subagudo e crônico. Mesmo sendo essa a doença neurológica que mais altera a VV (MOLINA et al., 2019), há grande necessidade de novas investigações científicas relevantes na área. Portanto, um dos objetivos contemplados nessa tese foi a condução de estudo coorte prospectivo sistemático para analisar a VV em pacientes com AVC agudo e sua recuperação na fase subaguda.

#### **1.4. CUTOFF DA VERTICALIDADE VISUAL NO AVC**

A aplicação de critérios para a classificação dos desfechos em estudos clínicos ou experimentais são essenciais como ferramentas associativas e preditivas. Denominados de estimadores estatísticos são empregados com intuito de aprimorar categorizações em grupos específicos. Um destes modelos classificatórios usados atualmente se chama curva ROC (*receiver operating characteristic*). Este recurso estatístico possui como um de seus principais objetivos dificultar a presença de dados falsos negativos, prevenindo assim, a classificação errada de pacientes, ou de falsos positivos, dificultando a categorização equivocada de participantes saudáveis (FORKMANN et al., 2009; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2001).

Os valores quantitativos deste teste, exemplificados graficamente, resultam nos índices de sensibilidade (S), parcela dos verdadeiros positivos, e de especificidade (E), porção dos falsos positivos (HOO; CANDLISH; TEARE, 2017). Os indicadores dimensionais do efeito para as curvas ROC presumem o comportamento da acurácia geral do teste, decorrentes da integração dos pontos durante todo seu trajeto. A mais usada atualmente é chamada de área sob a curva [*area under the curve* (AUC)] (HANLEY, 1989; MA et al., 2013). Deste modo, este método busca viabilizar mecanismos de classificação por meio da definição da nota de corte (*cutoff*) advinda de escalas diagnósticas, sintomas clínicos, exames radiológicos e dosagem de

medicamentos com o propósito de potencializar os exames diagnósticos e possíveis intervenções terapêuticas (BARRACLOUGH, 2012; PARK; GOO; JO, 2004).

De modo geral, as pontuações de corte das escalas de avaliação buscam diferenciar seus resultados, por exemplo, em favoráveis ou desfavoráveis (HABIBZADEH; HABIBZADEH; YADOLLAHIE, 2016). Ensaios clínicos em pacientes com AVC, principalmente na fase aguda, ainda possuem resultados bastante variáveis. Apesar disto, recentemente, foram determinados os *cutoffs* do IB e da ERm (LIU et al., 2022; RAYEGANI et al., 2016). Outras investigações estabeleceram especificamente as notas de corte em relação as escalas de avaliação para lateropulsão pós AVC como a Escala para Comportamento de Empurrar [*Scale for Contraversive Pushing* (SCP)] (BACCINI et al., 2008a) e a Escala de lateropulsão de Burke [*Burke Lateropulsion Scale* (BLS)] (BERGMANN et al., 2019).

Neste contexto, até o momento, os valores de *cutoff* para a avaliação da percepção de verticalidade visual (VV) na população com AVC ainda não estão bem definidos na literatura. A caracterização da VV causada por alterações posturais decorrentes de lesões encefálicas foi descrita algumas vezes (BONAN et al., 2006a, 2006b; DAI et al., 2021a; PERENNOU et al., 2008), porém a utilização dos critérios estatísticos para direcionar o *cutoff* da VV com os pontos de corte de escalas funcionais necessita de investigação. Os métodos de avaliação do desvio de inclinação da VV em pacientes com AVC foram relatados por Piscicelli e Pérennou (2017) como procedimentos abrangentes, com parâmetros e modelos de configuração tendo ainda a necessidade de uma padronização mais homogênea e detalhada, com intuito de expandir a interpretação dos estudos na área (PISCICELLI; PÉRENNOU, 2017).

Em decorrência da escassez de pesquisas neste campo, conduzimos no presente estudo a investigação do *cutoff* (parâmetro) que melhor representa a dicotomização entre os pacientes com e sem alteração da VV em relação à funcionalidade. Foram calculados os *cutoffs* dos valores separados e denominados no presente estudo como média da VV de orientação (VV<sub>o</sub>), e dos valores da VV de incerteza, a média (VV<sub>i-mab</sub>) e o desvio padrão (VV<sub>i-dp</sub>). Usamos como medidas comparativas as escalas de Rankin e de Barthel das avaliações nas fases aguda e crônica.

### 1.5. **VERTICALIDADE VISUAL ASSOCIADA A NEGLIGÊNCIA ESPACIAL**

Alterações de VV em pacientes com AVC estão intimamente relacionadas com a negligência visuoespacial, evento caracterizado pela falha do paciente no reconhecimento espacial contralateral a lesão encefálica, bem como, dificuldade em identificar segmentos do seu hemicorpo comprometido (SAJ et al., 2005). Embora seja firmado que as percepções de verticalidade de indivíduos que sofreram AVC podem ser facilmente alteradas, as consequências dessas alterações nos déficits posturais, tal qual sua recuperação, ainda necessitam de maiores esclarecimentos (PÉRENNOU et al., 2014; PERENNOU et al., 2008).

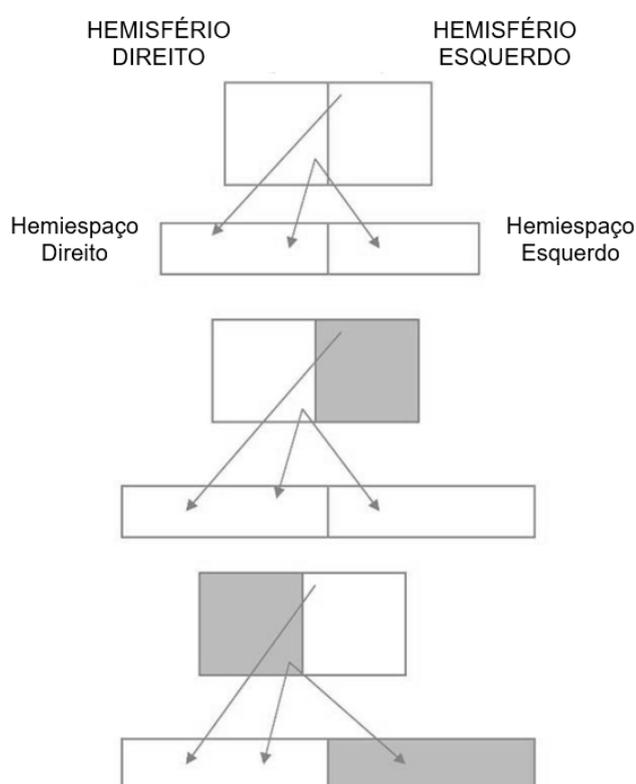
Recentemente, o termo percepção de verticalidade visual começou a ser referido também como “negligência graviceptiva” (LAFITTE et al., 2023), por ser uma imprecisão do paciente em identificar e reconhecer uma referência de verticalidade em relação à força da gravidade (DAI et al., 2021a; MORI et al., 2021). Essa nova nomenclatura objetiva representar mais adequadamente o conceito de que ajustes errôneos da verticalidade em pacientes com AVC possuem como base um complexo mecanismo neurofisiológico perceptual com ausência de consciência do déficit (negligência do déficit).

Inúmeros estudos caracterizaram a VV comparando separadamente sua orientação e variabilidade entre grupos heterogêneos de doentes a fim de facilitar a interpretação geral das variáveis dos sintomas de uma doença. Particularmente em pacientes com negligência espacial unilateral (NEU), os desvios de orientação e variabilidade da VV são maiores (BONAN et al., 2007; UTZ et al., 2011; YELNIK et al., 2002) e a diferença nas mudanças da verticalidade alteram de indivíduo para indivíduo (YELNIK et al., 2002).

A NEU é caracterizada por déficits de atenção no espaço para o lado contralateral à lesão encefálica, acometendo em sua maioria pacientes com lesões do hemisfério direito (KERKHOFF; ZOELCH; KERKHOFF, G., 1998), com ocorrência aproximada de 10 a 80% dos pacientes (CHUNG et al., 2013). Esse mecanismo pode ser explicado pelo fato de o hemisfério cerebral direito ser responsável pela orientação espacial do hemicorpo direito e esquerdo. Assim, quando uma lesão neurovascular acomete o hemisfério esquerdo, a função de percepção espacial continua sendo contemplada pelo hemisfério direito, evitando a ocorrência de negligência espacial. Por outro lado,

a lesão nas áreas eloquentes para a NEU em hemisfério direito, geralmente, não podem ser compensadas pelo hemisfério esquerdo por esse ser responsável apenas pelo controle de informações sensorioespaciais do lado direito do corpo, resultando em heminegligência à esquerda (GREENE, 2005) (Figura 5). Nas fases aguda e subaguda após um AVC, cerca de 50% dos pacientes revelam comportamento espacial patologicamente não simétrico, resultando em incapacidade funcional (BARRETT; BURKHOLDER, 2006).

Figura 5 - Modelo representativo das lesões encefálicas e heminegligência visuoespacial esquerda



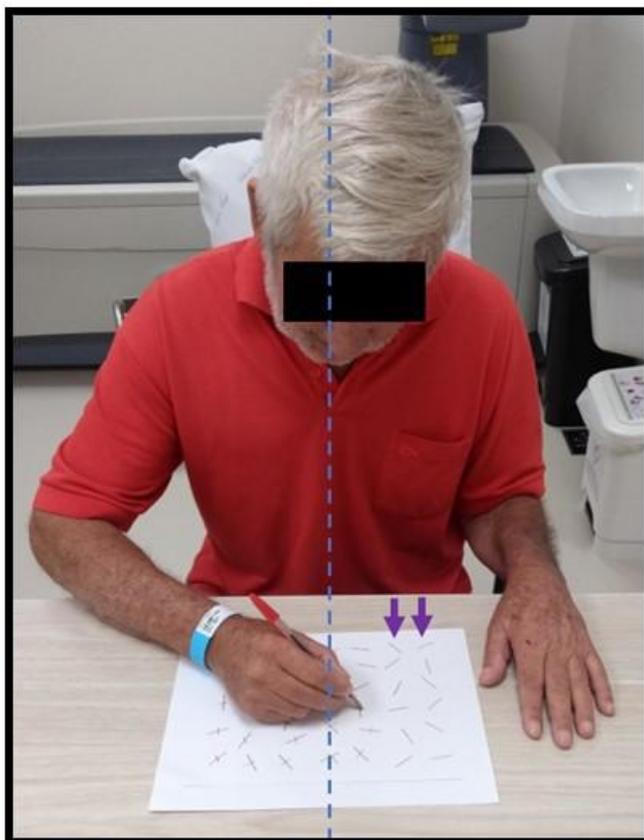
Fonte: Adaptado de Greene, 2005.

Notas: Esquema representativo da percepção visuoespacial. Lesão em hemisfério esquerdo, primeiro quadrado cinza, ausência de déficits de negligência. Lesão em hemisfério direito, segundo quadrado cinza, resulta em heminegligência à esquerda, ilustrado pelo terceiro quadrado em cinza.

Na atualidade, o instrumento de avaliação mais utilizado e recomendado para detecção da heminegligência é o *Behavioral Inattention Test* (BIT), composto por 15 provas, sendo 6 provas convencionais (testes de cancelamento de linhas, cancelamento de letras, cancelamento de estrelas, copiar figuras e formas, bissecção de linhas e representação da figura) e 9 provas comportamentais (testes de varredura de figuras, discar telefone, ler cardápio, ler textos, contar e marcar tempo, separação

de moedas, copiar frases e endereços, acompanhar mapas e classificar cartões) (MOORE et al., 2022) (Figura 6).

Figura 6 - Avaliação BIT tarefa de cancelamento de linhas paciente com negligência visuoespacial



Fonte: Adaptado de acervo pessoal, 2020.

Notas: Paciente com negligência visuoespacial a esquerda no momento que finalizou a avaliação do teste BIT tarefa de cancelamento de linhas. Setas em roxo: destacando as duas colunas sem marcação do paciente.

Nesse contexto, Mori et al. (2021) descreveram uma nova categorização da verticalidade visual correlacionada com a orientação e variabilidade dos efeitos da NEU sobre a VV. Os autores avaliaram no total 43 pacientes, sendo que 17 apresentaram NEU e 26 possuíam percepção espacial normal. Os resultados sugeriram haver mecanismos separados para a orientação e variabilidade. A inclinação da VV foi maior e mais alterável nos pacientes com NEU, mostrando desordens de vias atencionais. A presença de lesões no fascículo longitudinal superior foi uma considerável descoberta relatada (MORI et al., 2021). Essa estrutura é incumbida por conectar a parte anterior e posterior do cérebro e seu acometimento desencadeia o surgimento da hêminegligência espacial (DE SCHOTTEN et al., 2011). A relação entre alterações de VV (negligência graviceptiva) e NEU ainda não está

bem estabelecida na literatura e o quanto esse fascículo interfere nos erros da VV precisa ser mais bem elucidado (MORI et al., 2021).

Um aspecto peculiar da verticalidade visual em pacientes com negligência espacial é que o posicionamento da haste mantém a direção das referências externas sugerem que a técnica da VV possa auxiliar como recurso clínico na reabilitação de doentes com déficit de negligência. Entretanto, a literatura destaca ser inadequado afirmar que perturbações da VV estão associadas com estes sintomas neurológicos, mas o contrário foi sugerido, a negligência acarreta alterações patológicas da VV (UTZ et al., 2011).

### 1.6. **LATEROPULSÃO**

Evidências anteriores demonstraram associação da negligência espacial com uma das mais importantes alterações clínicas do controle postural, a lateropulsão (KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000; SANTOS-PONTELLI et al., 2004; VAES et al., 2015). Esse distúrbio do controle postural é definido por muitos autores como uma inclinação lateral ativa do corpo, caracterizada principalmente pela resistência do paciente a qualquer tentativa de correção postural (DANELLS et al., 2004; DIETERICH; BRANDT, 1992, 2019). Essa particularidade clínica desencadeia um conjunto de sinais e sintomas sobretudo em pacientes com AVC. Outras denominações possíveis de serem encontradas na literatura são Síndrome do Empurrador (SE) ou Síndrome de Pusher, do inglês *Contraversive Pushing* ou *Pushing Behaviour*. Indivíduos com esta condição se empurram ativamente em direção ao lado parético ou plégico, e perante qualquer tentativa de alinhamento passivo, usam a mão não comprometida para resistir e manter a inclinação corporal, perdendo, assim, a funcionalidade em todas as atividades de vida diária (SANTOS-PONTELLI et al., 2004, 2011a) (Figura 7).

Figura 7 - Paciente com hemiparesia a esquerda e lateropulsão na posição sentada



Fonte: Adaptado de acervo pessoal, 2020.

Notas: Paciente na posição sentada em postura espontânea apresentando inclinação ativa do tronco à esquerda, contralateral a lesão encefálica em hemisfério direito. Linha azul tracejada: referência da vertical verdadeira.

Inicialmente, acreditava-se que a lateropulsão ocorria exclusivamente em lesões encefálicas à direita e sempre vinculadas a complicações de distúrbios neuropsicológicos (DAVIES, 1985). Com o passar do tempo, diversos autores conseguiram comprovar que esta síndrome poderia ser proveniente de acometimento em ambos os hemisférios cerebrais e em diversas doenças, não sendo exclusivamente após desfechos de AVC. Outra descoberta relevante partiu do esclarecimento da neurofisiologia da doença em que houve dissociação entre o descontrole postural e as alterações neuropsicológicas de negligência espacial e anosognosia (DANELLS et al., 2004; KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000; KARNATH, 2007). A lateropulsão, além de prolongar o tempo intra-hospitalar do paciente, causa aumento significativo do período de reabilitação e em maior tempo para o retorno funcional as atividades diárias e econômicas (PEDERSEN et al., 1996; SANTOS-PONTELLI, T. E., PONTES-NETO, O. M., & LEITE, 2011).

Diversos estudos indicaram que a tríade inclinação lateral do corpo, resistência e o mecanismo de empurrar, constituem um conjunto de comportamentos associados à alteração de percepção do eixo gravitacional. Recente consenso entre *experts* na área sugeriram “lateropulsão” como nomenclatura mais apropriada para o referido comportamento (NOLAN et al., 2023). A explicação é baseada no entendimento de que o termo síndrome se refere somente a um comportamento singular (DAI et al., 2021a; NOLAN et al., 2023). Por muito tempo, na literatura, buscas acerca deste tema foram centradas somente nos mecanismos de empurrar e de resistir, considerando a causa nos aspectos motores e do tônus muscular (DANELLS et al., 2004). Ademais, a inclinação postural foi dissociada da presença de hemiparesia (DAI et al., 2021b; SANTOS-PONTELLI et al., 2007). Aspectos como a espasticidade, que é o estado de contração do músculo em repouso, e a apraxia, limitação em realizar tarefas que demandam sequências de movimentos, não apresentaram nenhuma correlação na ação de empurrar e resistir, com dissociação a distúrbios do movimento (DAI et al., 2021b).

Alterações de percepção de verticalidade estão sendo descritas como aspectos que podem desencadear a lateropulsão (MANSFIELD et al., 2019; PÉRENNOU et al., 1998, 2008), a qual pode ser entendida como uma expressão comportamental grave de negligência do vetor gravitacional, como citado anteriormente denominada de “negligência graviceptiva” (DAI et al., 2021a). Em um outro estudo Dai et al. (2021b) recentemente mostraram a persistência da lateropulsão em 48% da amostra na fase subaguda, predominantemente em pacientes com AVC em hemisfério cerebral direito e dominância manual a direita. Dessa forma, comprovaram a hipótese de que a orientação do corpo em relação à gravidade chamada de lateropulsão, é um dos fatores principais para o desequilíbrio postural e a instabilidade da marcha em pacientes com AVC também na fase subaguda, ou seja, o alto índice de lateropulsão 60 dias depois do ictus impactou negativamente na deambulação e conseqüentemente na funcionalidade desses indivíduos (DAI et al., 2021b).

O delineamento de novos instrumentos de avaliação clínica da SE ou lateropulsão controversia estão em evolução. Inicialmente o comportamento contra a gravidade era mensurado somente por meio da escala *Scale for Contraversive Pushing* (do inglês *SCP*), traduzida como Escala de Avaliação da Síndrome do Empurrador (*EASE*) (BACCINI et al., 2008a). Com o tempo, desenvolveram a *Modified Scale for*

*Contraversive Pushing (M-SCP)*. Estudos contemporâneos, permitiram outras ferramentas, como por exemplo, a *Burke Lateropulsion Scale (BLS)*, denominada em português como Escala de Lateropulsão do Burke (*ELB*) (BABYAR et al., 2009; BERGMANN et al., 2019) e a *Swedish Scale for Contraversive Pushing (S-SCP)* (KOTER et al., 2017). As propriedades psicométricas das escalas *SCP* e *BLS* foram classificadas como mais robustas (KOTER et al., 2017), porém a correlação entre as percepções de verticalidade e a *SCP* foi negativa (PERENNOU et al., 2008). A aplicação precoce das escalas prevê uma intervenção clínica e de reabilitação especializada, evitando complicações no tratamento do paciente (KOTER et al., 2017). Investigar a relação dessas escalas funcionais com a percepção de verticalidade visual, em diferentes fases, é essencial para a população com sequelas de lateropulsão após AVC, principalmente por esse entendimento possibilitar novos horizontes no caminho da reabilitação.

Estudos de neuroimagem estrutural indicaram lesões em hemisfério cerebral direito e clínica de inclinação da VV contralateral à lesão, especialmente em áreas acometidas ao redor da ínsula posterior e dos giros superiores e transversais do córtex (BAIER; DIETERICH, 2012; BRANDT; DIETERICH; DANEK, 1994; JOHANNSEN; FRUHMANN BERGER; KARNATH, 2006a). No hemisfério esquerdo, a lateropulsão foi associada também a lesões na ínsula, mas as demarcações foram nas partes mais anteriores dessa estrutura (KARNATH; BROETZ, 2003; SHELLEY; TRIMBLE, 2004). Alterações dos núcleos talâmicos foram comprovadas em desordens de lateropulsão, principalmente os segmentos ventral posterior e lateral, conhecidos por serem sensíveis a estímulos vestibulares (CONRAD et al., 2023; JOHANNSEN et al., 2006; KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000; PACI; BACCINI; RINALDI, 2009; SANTOS-PONTELLI et al., 2011b).

Outra questão fundamental nesse cenário de distúrbios posturais e doenças cerebrovasculares é a JTP estrutura responsável por atuar diretamente no estado de repouso, em tarefas atencionais, cognitivas, no controle postural e na percepção de verticalidade (DONALDSON; RINEHART; ENTICOTT, 2015; LOPEZ et al., 2011; VENTRE-DOMINEY, 2014). A aplicação da ETCC convencional e de alta definição nessa região evidenciou aumento de respostas vestibulo corticais (KYRIAKARELI et al., 2013), e mudanças na percepção de verticalidade visual e no controle postural (SANTOS et al., 2018), em indivíduos saudáveis, e no controle postural de pacientes

após AVC (BABYAR et al., 2016). Embora o uso dessa estimulação sobre a JTP indica ser um recurso terapêutico em potencial par a reabilitação de déficits posturais e distúrbios de verticalidade de pacientes neurológicos, comprovações adicionais e maiores esclarecimentos são necessários.

### **1.7. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NÃO INVASIVA**

Pesquisas do físico Giovanni Aldini datadas a partir de 1791 determinaram o surgimento de dois grandes ramos de investigação das estimulações cerebrais: neurofisiológico e a terapêutico (PARENT, 2004). Estudos inovadores de Leduc, por volta de 1902, indicaram a utilização da eletricidade como forma de intervenção terapêutica com intuito de substituir produtos químicos por anestésicos locais, nas regiões periféricas do corpo, e anestésias gerais, aplicadas no cérebro (BROWN, 1975; LIMOGE; ROBERT; STANLEY, 1999). No período de 1960 a 1964, surgiu a denominação eletroterapia transcerebral. Estimuladores elétricos centrais, como a estimulação elétrica craniana transcutânea, eram usados na tentativa de melhora de condições dolorosas, e por intervenção da estimulação cerebral profunda, para a reparação de transtornos neurológicos e psiquiátricos (LIMOGE; ROBERT; STANLEY, 1999). Porém, essas metodologias muitas vezes demandavam de procedimentos cirúrgicos invasivos.

Desse modo, as abordagens não-invasivas e mais flexíveis obtiveram destaque como a terapia eletroconvulsiva (ETC), a estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC), estimulação vestibular galvânica, a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a EMT repetitiva (BIKSON et al., 2016). A estimulação cerebral não-invasiva é recurso terapêutico que ocorre por meio da aplicação de técnicas neuromoduladoras, amplamente usadas e comprovadas para tratamento de distúrbios psiquiátricos, disfunções motoras e alterações neurológicas (BASHIR et al., 2010; BRUNONI et al., 2012; HORVATH et al., 2011; SIEBNER et al., 2009; UTZ et al., 2010). Dentre as técnicas fundamentais da neuromodulação transcraniana não-invasiva, a ETCC recebeu aumento do interesse científico a partir do ano 2000, por ser uma técnica não invasiva, moduladora da excitabilidade cortical, de fácil aplicação, com custo mais acessível e efeitos adversos mínimos (UTZ et al., 2010) (Figura 8).

Figura 8 - Exemplos de modelos de estimuladores transcranianos



Fonte: Adaptado de Unal e Bikson, 2018.

Notas: Imagens de dispositivos para fins de estimulação transcraniana usados desde 1900 (Vreeland Oscillator) até o presente momento (Soterix Medical 4x1 tDCS).

A ETCC proporciona modificações na excitabilidade cortical por meio de eletrodos com polaridades distintas localizados em pontos difusos da superfície craniana. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que esta estimulação pode remodelar a movimentação e a atividade da circuitaria cerebral, com resultados obtidos a curto e/ou a longo prazo (BIKSON; NAME; RAHMAN, 2013; STAGG; NITSCHKE, 2011). Os efeitos da estimulação elétrica são alcançados em decorrência da movimentação dos elétrons, em que duas polaridades distintas são utilizadas para ação dos princípios neurofisiológicos desta técnica: o ânodo e o cátodo.

O sentido da corrente elétrica, isto é, o direcionamento dos elétrons acontece do polo positivo para o negativo. Ultrapassa as estruturas do crânio gerando um fluxo que promove modificações no tecido biológico. Em torno de 20% da corrente elétrica inicial atinge as estruturas corticais e a perda desse fluxo acontece por haver dissipação da

corrente dentre as estruturas cranianas (WAGNER et al., 2007). Em protocolos tradicionais, o eletrodo anódico (polo positivo) permite um aumento nas taxas de disparo, com uma despolarização da membrana pós-sináptica e aumento da concentração de cálcio no interior da célula, proporcionando de forma geral, efeitos excitatórios, ou seja, aumento na excitabilidade cortical e é influenciado por neurotransmissores GABA na rota intraneural (STAGG; NITSCHKE, 2011). Em compensação, o eletrodo catódico (polo negativo) desencadeia aumento da polarização da membrana celular com repercussões inibitórias, produzindo diminuição na excitabilidade do córtex (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Protocolos com doses aumentadas de ETCC podem gerar efeitos opostos (BIKSON et al., 2012, 2018).

A base do mecanismo de ação dessa corrente elétrica assegura a inibição ou ativação de receptores glutamatérgicos voltagem dependentes N- metil - D -aspartato (NMDA) e influenciam nos canais de sódio e de cálcio da membrana neuronal, fundamentais na geração ou inibição do potencial de ação (LIEBETANZ et al., 2002). A dopamina, a acetilcolina e a serotonina são neurotransmissores também regulados por efeitos da ETCC. A dopamina está envolvida na construção da memória e do aprendizado, processos que dependem de mudanças nas sinapses neuronais como os potenciais de longa duração (LTP) e de longa depressão (LTD), fenômenos importantes na expressão a longo prazo e na persistência de memórias (MONTE-SILVA et al., 2009).

Kronberg et al. (2017) em análise neurofisiológica evidenciaram que a estimulação por corrente contínua com ambas as polaridades aplicada em partes hipocámpais proporciona aumento do LTP e redução do LTD. Esses resultados indicaram a função moduladora dessa corrente elétrica e sugeriu o envolvimento da polarização dendrítica (KRONBERG et al., 2017), e ratificaram evidências prévias da ação nas regiões somáticas e axonais (RAHMAN et al., 2013) e da indução da plasticidade sináptica (LIEBETANZ et al., 2002; RROJI et al., 2015). Ensaios clínicos identificaram que a ativação do receptor dependente de atividade do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) influencia diretamente nos receptores de NMDA, os quais induzem o LTP. Comprovou-se também que o BDNF é altamente estimulado após aplicação do ETCC somente na condição catódica, elemento crucial para a aprendizagem e memória (ANTAL et al., 2008; FRITSCH et al., 2010; REIS et al., 2008).

Kronberg et al. (2019) em modelo animal demonstraram os efeitos da teoria Hebbiana, definida como mecanismo de aumento da eficiência sináptica na organização celular pós-sináptica. A aplicação da estimulação contínua e direcionada aprimorou o LTP, todavia, esse evento ocorreu exclusivamente nas sinapses onde a plasticidade estava acontecendo, respeitando os mecanismos endógenos da teoria Hebbiana (CHAKRABORTY et al., 2018; KRONBERG et al., 2020). Os autores aconselharam associar o ETCC com atividades que estimulem a plasticidade Hebbiana para favorecer a aprendizagem associativa (KRONBERG et al., 2020). Essa explicação fundamenta a associação da ETCC aplicado durante uma tarefa de treinamento, produzindo melhora duradoura e específica da tarefa aprendida. Estes efeitos de aprendizagem são mediados por uma plasticidade sináptica alterada (COFFMAN; CLARK; PARASURAMAN, 2014; GILL; SHAH-BASAK; HAMILTON, 2015; KRONBERG et al., 2017).

A convenção das polaridades adotadas na ETCC é primordial para o entendimento da formação e do direcionamento do campo elétrico, assim como para a compreensão de seus efeitos neurofisiológicos (DATTA et al., 2009). A corrente e o campo elétrico possuem direção ortogonal em relação à superfície cerebral (BIKSON; DATTA; ELWASSIF, 2009). O protocolo que utiliza estimulação elétrica contínua indica que o estímulo é constante e o ápice permanece durante toda a exposição elétrica. A tensão deve manter uma corrente fixa, geralmente, no valor aproximado de 20 volts (DOMINGO et al., 1995), mesmo que parte desta tensão dependa diretamente de fatores como a qualidade do eletrodo e da impedância da pele (BIKSON et al., 2016).

A dose de ETCC implica diretamente no resultado da terapia e depende do cálculo das variáveis dimensão da área do eletrodo, tempo de aplicação e da intensidade da corrente elétrica (BIKSON et al., 2008). Portanto, a dose estabelecida produz um campo elétrico no cérebro, proporcionando mudanças no potencial de ação da membrana celular, e dessa forma, o potencial de ação ocorre quando um estímulo limiar do neurônio atinge por volta de +35mV. Com isso, essa modalidade de estimulação transcraniana não invasiva não induz a despolarização da membrana neuronal, mas sim, uma modulação da excitabilidade da membrana neuronal podendo aumentar ou diminuir de acordo com as características do protocolo de estimulação (BIKSON; DATTA; ELWASSIF, 2009).

A área cerebral a ser estimulada depende das características dos eletrodos (tamanho e tipo) e arranjo espacial sobre o escalpo. A ETCC chamada convencional utiliza de eletrodos tipo esponja com uso de soro fisiológico, o que promove maior área de estimulação com menor intensidade. Em contrapartida, o ETCC de alta definição (HD-ETCC) é composto por eletrodos aplicados com gel, de diâmetros menores em relação ao tradicional, propiciando maior focalidade no local da aplicação, gerando uma otimização de sua função nas áreas cerebrais. A montagem HD-ETCC mais utilizada até o momento é constituída por um eletrodo central (ânodo/cátodo) e 2 ou mais eletrodos ao redor (cátodo/ânodo) separados por aproximadamente de 3 a 7 cm de distância (DATTA et al., 2009; EDWARDS et al., 2013; RAHMAN et al., 2013), e propicia maior focalização da corrente elétrica, com elevada concentração do fluxo de respostas hemodinâmicas e de informações encefálicas em relação à ETCC convencional (MUTHALIB et al., 2018; RICHARDSON et al., 2015).

A validação do protocolo placebo da HD-ETCC consistindo em um rápido estímulo durante a rampa inicial da corrente elétrica, foi realizada com intuito de simular as sensações reais da HD-ETCC tanto na polaridade ânodo central como no cátodo central. Segundos depois do início, a estimulação é interrompida seguida de rampa decrescente até cessar a corrente durante 30 segundos, o que é mantido durante o período de uso do aparelho (mesmo tempo da montagem ativa) (GARNETT; DEN OUDEN, 2015). Fonteneau et al. (2019) descreveram o método placebo utilizado nas modalidades da HD-ETCC como uma “farsa inconsistente” pelo fato de o indivíduo muitas vezes perceber a ausência das sensações causadas pela corrente elétrica, além de produzirem resultados contraditórios. Por isso, os autores sugeriram a utilização de um protocolo placebo denominado controle ativo, empregando uma polaridade oposta a estudada com correntes de baixa intensidade (FONTENEAU et al., 2019).

Recentes investigações de Donaldson et al. (2019) indicaram ação moduladora da HD-ETCC nas condições catódica e anódica sobre JTP direita em adultos saudáveis. A principal atividade demonstrada foi a presença de seletividade das ondas lentas, avaliado por recurso do eletroencefalograma (EEG), particularmente na região da JTP à direita. Depois da aplicação da polaridade do ânodo, houve aumento da coerência entre as regiões temporoparietais inter-hemisféricas. Os autores destacaram a

capacidade da HD-ETCC de ocasionar oscilações em um amplo percurso de uma rede neural (DONALDSON et al., 2019). Achados na literatura sugeriram efeitos da ETCC aplicada na região temporoparietal posterior com respostas corticais vestibulares que promoveram aumento dos limiares do reflexo vestibulo-ocular (NITSCHKE; PAULUS, 2000). A relação entre funções vestibulares e essa região cortical também foi sugerida por testes de irrigação calórica e estimulação galvânica no nervo vestibular em indivíduos saudáveis que induziram a ativação bilateral da região insular e temporoparietal do córtex cerebral, as quais participam da função de percepção de verticalidade (BENSE et al., 2001; FASOLD et al., 2002). Ademais, a região circunscrita da JTP desempenha um papel fundamental na percepção da verticalidade e no controle postural (BAIER et al., 2012b; KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015; PÉRENNOU et al., 2000), é um centro importante de integração e processamento multissensorial (DONALDSON; RINEHART; ENTICOTT, 2015) e, portanto, coerente alvo para a neuromodulação transcraniana não-invasiva com o objetivo de recuperação de distúrbios de VV (BAIER et al., 2012a, 2012b; BRANDT; DIETERICH, 2000; DIETERICH et al., 2003; DONALDSON; RINEHART; ENTICOTT, 2015; KARNATH et al., 2005; KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000; KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015; LOPEZ et al., 2011; PÉRENNOU et al., 2000; SANTOS-PONTELLI et al., 2011b; UTZ et al., 2011).

Uma vez que há relação entre a negligência espacial e graviceptiva (alteração de percepção de verticalidade), é relevante analisar os resultados de protocolos terapêuticos utilizando a ETCC aplicada à negligência espacial para o desenvolvimento de estratégias de reabilitação por neuromodulação transcraniana não-invasiva para os distúrbios de VV. Nesse contexto, Ko et al. (2008) realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com heminegligência e lesão no lobo parietal do hemisfério direito, com ETCC convencional anódica sobre a região parietal posterior e obtiveram resultados positivos na melhora dos testes de cancelamento de figura e bissecção de linha (KO et al., 2008). Song et al. (2009) também verificaram a recuperação no desempenho dos testes de bissecção e cancelamento de linhas após protocolo semelhante em pacientes com lesão na mesma região do estudo anterior (SONG et al., 2009). Da Silva et al. (2022), em atuais descobertas, comprovaram redução na gravidade da negligência espacial unilateral após protocolo de ETCC (montagem bipolar bilateral) sobre o córtex parietal posterior

associado à reabilitação fisioterapêutica, em 46 pacientes com AVC (DA SILVA et al., 2022). Os estudos acima associados a outras evidências possibilitaram a consideração da hipótese que a negligência graviceptiva também possa responder positivamente à neuromodulação transcraniana não invasiva.

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa conduziu uma série de ensaios clínicos randomizados e controlados que evidenciaram, de forma inédita e sequencial, os efeitos da ETCC sobre a JTP na VV em indivíduos saudáveis (FAVORETTO et al., 2022; RIMOLI, BRUNNA P., 2023; SANTOS-PONTELLI et al., 2016; SANTOS et al., 2018; STEFANO et al., 2022). O primeiro ensaio clínico utilizou ETCC convencional, com montagem bipolar e bilateral sobre a JTP, com intensidade de 2mA por 20 minutos, e constatou indução de inclinação de VV para o lado oposto ao eletrodo catódico, porém com pequeno tamanho de efeito (SANTOS-PONTELLI et al., 2016). Em seguida, foram comprovados a segurança e os efeitos significativos dose-resposta de HD-ETCC com cátodo e ânodo-central sobre a JTP direita na VV (SANTOS et al., 2018), controle postural (SANTOS et al., 2018), atividade cortical por EEG (SANTOS et al., 2018) e resposta vascular por doppler transcraniano (STEFANO et al., 2022). Os resultados desses estudos conduziram à interpretação de que a intensidade 2mA apresentou melhor resposta.

A comprovação de que a HD-ETCC (2mA por 20 minutos) aplicada sobre JTP tanto em hemisfério direito como esquerdo seria capaz de induzir alteração de VV de forma estatística e clinicamente significativa em pessoas saudáveis foi resultado de ensaio clínico randomizado e controlado recente de nosso grupo (RIMOLI, BRUNNA P., 2023; RIMOLI, 2021). Adicionado à essas evidências, em estudo piloto, observamos também efeitos da HD-ETCC sobre o controle postural em pacientes com lateropulsão após AVC (BABYAR et al., 2016). No entanto, ainda não foi descrita na literatura a influência de nosso protocolo na VV de pacientes após AVC. Portanto, como próxima etapa do trajeto de investigação de nosso protocolo de HD-ETCC para tratamento de distúrbio de VV após AVC, conduzimos um estudo preliminar da segurança e prova de conceito a fim de prover fundamento para justificar a condução de dispendioso ensaio clínico randomizado e controlado de fase II em futuro próximo.

Para melhor organização, esse trabalho foi dividido em duas partes sendo a primeira (Parte I) composta por um estudo coorte prospectivo em percepção de verticalidade visual em pacientes após AVC agudo com acompanhamento na fase

subaguda, e a segunda (Parte II) composta por um ensaio clínico preliminar (série de dois casos) para testar a segurança e os efeitos de nosso protocolo HD-ETCC aplicado na fase subaguda pós AVC.

## 2. PARTE I: ESTUDO COORTE PROSPECTIVO

### 2.1. OBJETIVOS

#### 2.1.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar a percepção de VV em pacientes com AVC agudo e subagudo.

#### 2.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a frequência relativa de alterações da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) em pacientes após AVC atendidos na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP.
2. Avaliar a associação de características demográficas, clínicas, e etiológicas à alteração de VV em pacientes após AVC nas fases aguda e subaguda.
3. Investigar o *cutoff* (parâmetro) que melhor representa a dicotomização entre os pacientes com e sem alteração da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) em relação à funcionalidade nas fases aguda e subaguda.
4. Verificar a relação da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) com escalas de funcionalidade nas fases aguda e subaguda em pacientes com AVC.
5. Descrever a frequência de resolução da alteração da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) em 3 meses após o AVC.
6. Avaliar a associação da lateropulsão com distúrbios da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp).
7. Analisar os fatores preditivos de desvios de VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) em 3 meses após o AVC.

## **2.2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.2.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este projeto está de acordo com as normas nº 196 de 10/1996 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), com processo número 09485212.7.0000.5440 (Anexo A). Todos os participantes ou seus responsáveis foram abordados para explicação detalhada sobre o trabalho e procedimentos de avaliação. Neste momento, foram coletadas as assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) dos pacientes que aceitaram e concordaram em participar do estudo, sendo entregue a via do sujeito de pesquisa. Os exames clínicos realizados fazem parte do protocolo de atendimento de AVC do HCFMRP-USP e todos os procedimentos propostos neste estudo ofereceram risco mínimo a saúde dos pacientes.

### **2.2.2. POPULAÇÃO**

Foi realizada a triagem sistemática de todos os pacientes consecutivamente admitidos na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP (UE- HCFMRP) com diagnóstico de AVC durante o período de 12 de Março de 2019 a 11 de março de 2020, seguindo aos critérios de elegibilidade do estudo e/ou incluídos no Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto (REAVÉR). Foram avaliados prospectivamente os pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

#### **2.2.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Idade igual ou acima de 18 anos;
- Diagnóstico de AVC isquêmico ou hemorrágico, confirmados por neuroimagem ou exame clínico de AVC, com início dos sintomas na fase aguda;

- Assinatura do TCLE pelo paciente e/ou responsável para participação voluntária do estudo.

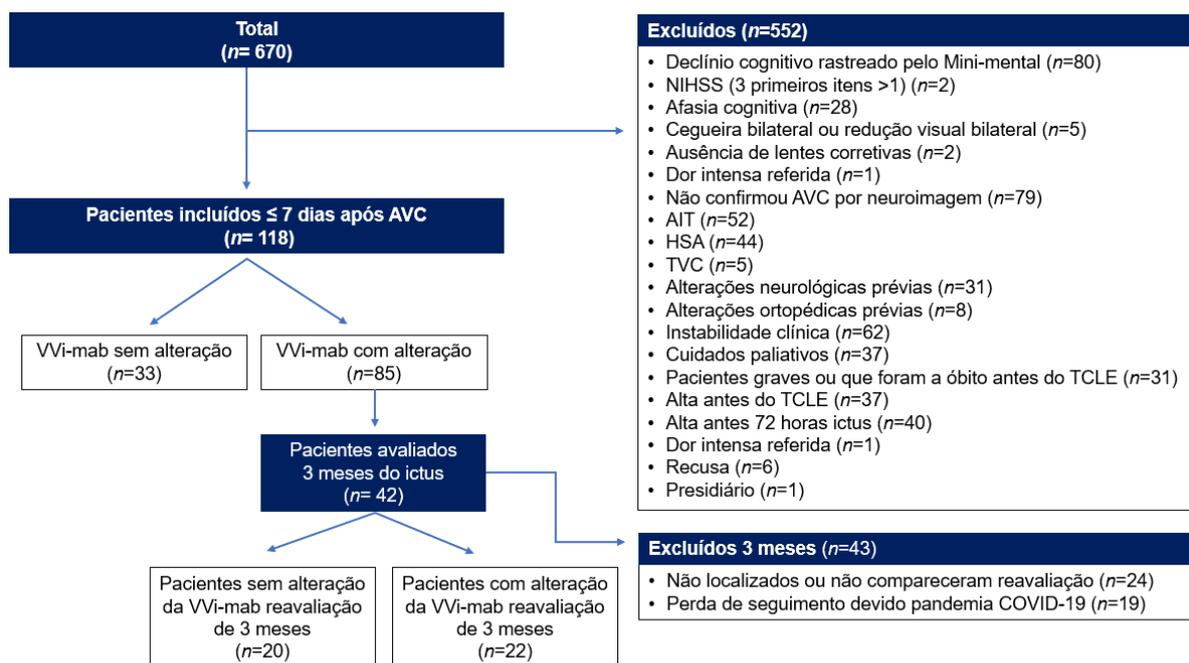
#### 2.2.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Instabilidade clínica ou hemodinâmica diagnosticado pela equipe médica da neurologia da UE- HCFMRP;
- Comprometimento do nível de consciência;
- Déficit cognitivo rastreado pela escala Miniexame do Estado Mental (MMEE). Pontuação <13 para analfabetos, <18 para indivíduos com baixa escolaridade e <26 para escolarizados;
- Déficit visual sem correção de lentes (cegueira bilateral e/ou redução visual bilateral);
- Dissecção de artérias carótidas;
- Expectativa de vida menor que um ano por outras condições clínicas diagnosticadas;
- Doença neurológica prévia com alteração funcional significativa com impacto no prognóstico;
- Outra alteração neurológica associada ao AVC, inclusive histórico de traumatismo cranioencefálico;
- Afasia de compreensão;
- Doença sistêmica grave associada;
- Problemas ortopédicos com alteração da postura e/ou equilíbrio;
- Ataque isquêmico transitório (AIT);
- Hemorragia subaracnóidea (HSA);
- Trombose Venosa Cerebral (TVC);
- Admissão hospitalar com ictus superior a 15 dias de início dos sintomas;
- Outros quadros clínicos sem confirmação de diagnóstico de AVC;
- AVC hemorrágico de causa secundária por malformação arteriovenosa, aneurisma cerebral, neoplasia craniana, distúrbios de coagulação, entre outros;

- Não aceitar em participar do estudo e/ou não assinatura do TCLE de acordo com o comitê de ética do HCFMRP-USP.
- O critério de instabilidade clínica seguiu os seguintes parâmetros: instabilidade cardiovascular como arritmias instáveis ou graves; frequência cardíaca (FC) < 45bpm ou >130bpm (a menos que seja frequência basal do paciente); temperatura corporal menor que 36°C ou maior que 38°C; saturação arterial de oxigênio <90% persistente ao se levantar ou deitar (a menos que seja saturação basal do paciente); pressão arterial média menor que 60mmHg ou maior que 110mmHg, ou seja, casos de hipotensão ou hipertensão arterial sistêmica; doses crescentes de vasopressores nas últimas 2 horas; paciente agitado impossibilitando terapia; dor incontrolável; congestão pulmonar; paciente em cuidados paliativos exclusivos e/ou sinais de trombose venosa profunda. Todos estes fatores seguiram orientações do médico neurologista responsável pelo paciente.

Foram triados 670 pacientes com suspeita de AVC agudo e acompanhados pela equipe da neurologia. Foram incluídos 118 indivíduos que preencherem os critérios de elegibilidade do estudo. Os fatores de não inclusão mais frequentemente encontrados foram declínio cognitivo medido por meio da MEEM (14,5%), não confirmação do AVC por exame de imagem (14,3%), instabilidade clínica (11,2%), AIT (9,4%) e HSA (8,0%). Motivos como óbito e alta antes das 72 horas do ictus representaram 5,6% e 7,2%, respectivamente (Figura 9). Um paciente analfabeto apresentou pontuação no MEEM de 8, porém a equipe de pesquisa o considerou apto a realizar a tarefa cognitiva de avaliação da VV (pontuação máxima nos 3 primeiros itens da NIHSS; 1a, 1b e 1c adicionado a coerência em respostas a perguntas generalizadas).

Figura 9 - Fluxograma do estudo

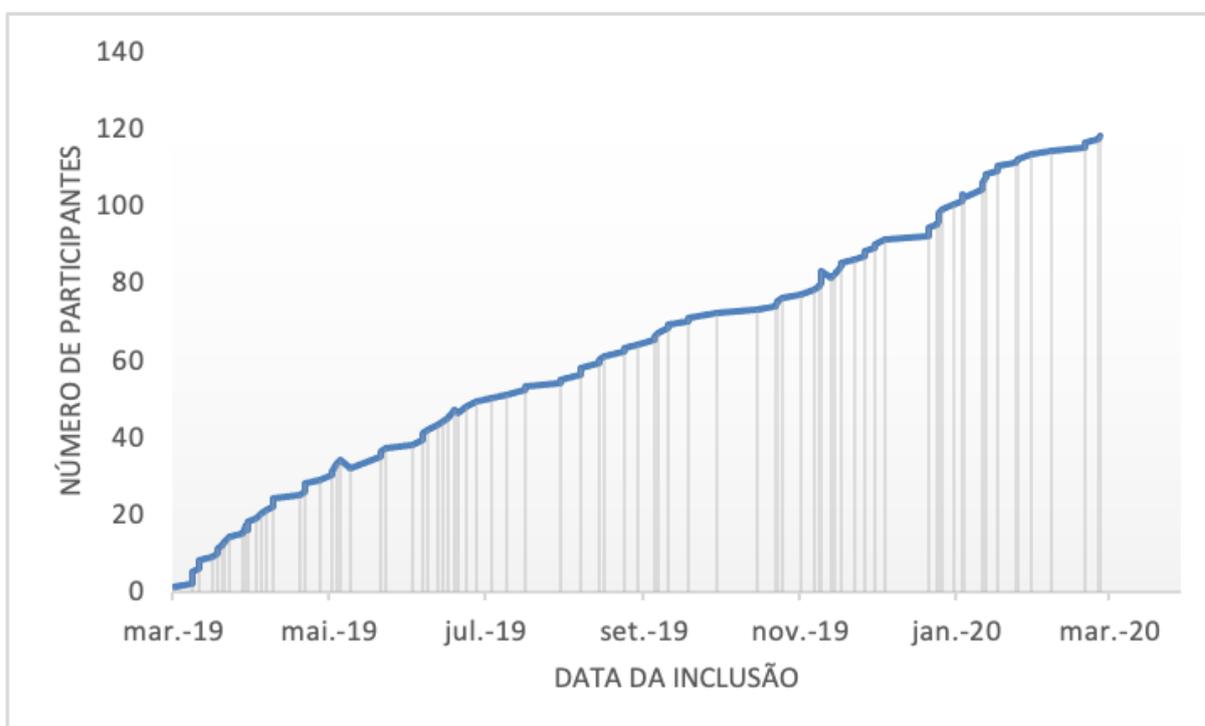


Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AIT: Ataque Isquêmico Transitório; HSA: Hemorragia subaracnóidea; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; TVC: Trombose Venosa Cerebral; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos.

A Figura 10 apresenta cronologicamente o número de pacientes incluídos no estudo e avaliados ao longo de um ano, elucidando a sistematização do recrutamento durante o período intra-hospitalar na unidade de emergência.

Figura 10 - Inclusão de participantes no estudo ao longo do período de recrutamento



Fonte: Elaborado pela autora.

### 2.2.2.3. CRITÉRIOS DE REGISTRO DO ESTUDO

Os pacientes que solicitaram alta hospitalar a pedido, receberam alta hospitalar pela equipe médica com menos de 72 horas do início dos sintomas do AVC, recusaram-se a participar do estudo ou durante o decorrer da pesquisa solicitaram retirada do consentimento, evoluíram para óbito antes da assinatura do TCLE, evadiram do hospital, detentos e/ou institucionalizados foram classificados apenas para registro de rastreamento.

### 2.2.3. PROCEDIMENTOS

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de AVC agudo internados na Unidade de Emergência do HCFMRP, em atendimento pela equipe da neurologia, através de exame de imagem por tomografia computadorizada e confirmado pelo neurologista responsável. A triagem destes pacientes ocorreu por meio do REAVER, banco de dados eletrônico da equipe da neurologia vascular. Foi necessária a obtenção de TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu representante legal. Uma vez recrutado o sujeito de pesquisa, foram avaliadas informações demográficas e clínicas

a partir do terceiro dia do ictus por um pesquisador da equipe. Os dados foram obtidos por entrevista com paciente ou acompanhante.

Após a alta hospitalar, os pacientes que apresentaram alteração da VVi-mab foram encaminhados para seguimento no Ambulatório de Doenças Neurovasculares (ADNV) do HC campus-FMRP-USP a fim de que fossem submetidos à reavaliação 3 meses após o ictus com repetição do protocolo da primeira avaliação, além das escalas Medida de Independência Funcional (MIF), índice de Barthel (IB) e Escala de Rankin Modificada (ERm). Em decorrência da pandemia pelo coronavírus (COVID-19) as reavaliações de 3 meses no ADNV foram suspensas a partir do 17 de Março de 2020, ou seja, deixaram de ser reavaliados os pacientes recrutados nos últimos 3 meses de inclusão no estudo (de janeiro a março de 2020).

#### 2.2.3.1. COLETA E ARMAZENAMENTO DOS DADOS

As informações foram colhidas por meio de uma ficha de avaliação própria do estudo (Apêndice B) e armazenadas no banco de dados dos pacientes com alteração de percepção de verticalidade visual, denominado: Registro Epidemiológico de Percepção de Verticalidade Visual (REPVV). Os dados foram obtidos por meio de entrevista com o próprio paciente e/ou acompanhante, a partir de avaliações dos pacientes realizadas diariamente por um pesquisador da equipe do estudo e por consulta ao prontuário eletrônico do HC. Baseado na resolução 196/96 do Conselho Nacional de saúde, as fichas contendo os dados dos pacientes foram arquivadas em local seguro e serão mantidas armazenadas em local dedicado por um período de 5 anos.

#### 2.2.3.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

As avaliações clínicas aconteceram em um primeiro momento na UE - HCFMRP de 72 horas a 7 dias (fase aguda) e após 3 meses (fase subaguda) da data do AVC (ictus). Todas as avaliações ocorreram somente com a autorização do médico responsável e quando os pacientes se encontravam em adequadas condições clínicas.

### 2.2.3.2.1. DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS COLETADOS

As informações foram coletadas em entrevista com paciente e/ou responsável e a partir dos dados cadastrais inseridos no sistema eletrônico do HC. Relacionadas abaixo:

- Dados sociodemográficos: idade, sexo, raça, anos de escolaridade e cidade de residência.
- Histórico médico prévio: estado funcional, AVC conhecido, epilepsia e/ou doenças vestibulares prévias.
- Histórico comportamental prévio: tabagismo, etilismo e/ou uso de drogas ilícitas.
- História da doença atual: horário do evento do AVC, hora da admissão hospitalar e dias de permanência em cada setor do hospital.
- Dados clínicos da admissão: data da admissão, pontuação da escala NIHSS na admissão, após 24 horas e no dia da avaliação da VV. Classificação clínica e diagnóstico do tipo de AVC. Dados coletos a partir da avaliação do médico neurologista responsável pelo paciente.
- Complicações hospitalares: transformação hemorrágica do AVC isquêmico, tipo clínico e radiológico, crises epilépticas e/ou outros eventos vasculares.
- Terapias de recanalização realizadas: trombólise intravenosa e trombectomia endovascular química e/ou mecânica.
- Dados de neuroimagem: presença, local e circulação de infarto cerebral agudo. Presença, local e circulação de infarto cerebral crônico. Presença e local de hemorragia intracerebral.
- Classificação do AVC: diagnóstico do tipo de AVC na alta, classificação clínica para AVC agudo (Bamford) e classificação etiológica do AVC isquêmico (TOAST). Etiologia da hemorragia cerebral.
- Dados da alta: capacidade funcional ERm, pontuação pela escala NIHSS e eventual causa de óbito intra-hospitalar.
- Avaliação ambulatorial: reavaliação do MEEM, VV e BIT. Além disso, foram acrescentadas as pontuações da ERm, escala IB e da MIF. Realização e intensidade da reabilitação fisioterapêutica, fonoaudiológica, terapia ocupacional e/ou psicológica.

### 2.2.3.2.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL E DESFECHOS

O questionário clínico foi composto pelos dados pessoais, informações clínicas e demográficas dos participantes e medicamentos utilizados. Foram realizadas as seguintes avaliações iniciais para caracterização da amostra:

➤ Teste Miniexame do Estado Mental (MEEM) I

O rastreio de déficits da função cognitiva ocorreu por meio da aplicação do teste MEEM. Composto por itens que avaliam a orientação tempo-espacial, memória, evocação, habilidade para cálculo, praxia e linguagem, bem como orientação espacial. A pontuação do teste pode variar de 0 a 30 pontos. Quanto maior o comprometimento cognitivo, menor a pontuação obtida. As melhores funções cognitivas são alcançadas com maiores escore. Se trata de instrumento validado e de fácil manuseio. O referencial dos valores de corte utilizados foram pontuação >13 (pontos) para analfabetos, >18 (pontos) para indivíduos com baixa escolaridade e >26 (pontos) ou acima para escolarizados, sendo considerado normal (BERTOLUCCI et al., 1994) (Anexo B).

➤ Avaliação otoneurológica clínica

A avaliação otoneurológica foi realizada através da investigação da presença de nistagmo espontâneo e semi-espontâneo, associado ao teste *Thrust* cefálico (horizontal e vertical), realizado com movimento de impulso rápido da cabeça na horizontal (inclinação de 30 graus) e na vertical; e Shake cefálico (horizontal e vertical), executado com a agitação ou balanço da cabeça na horizontal (inclinação de 30 graus) e na vertical, manobras de Dix-Hallpike e de McClure. A presença de nistagmo foi considerada como resultado sugestivo (*screening*) da presença de distúrbio vestibular (Apêndice B).

➤ Escala de gravidade do AVC do NIHSS

A gravidade do AVC foi classificada e medida por meio da escala (*National Institutes of Health Stroke Scale*) NIHSS. Composta por 11 itens, os quais verificaram habilidades específicas nos domínios de linguagem, estado de alerta, memória, mobilidade, ataxia e heminegligência. A escala possibilitou mensurar os déficits neurológicos dos paciente com AVC. Quanto menor o escore, melhores foram as

habilidades do indivíduo avaliado, por outro lado, quanto maior o escore pior foi o prognóstico neurológico (CINCURA et al., 2009; QUINN et al., 2009) (Anexo C).

➤ Escala de Rankin modificada (ERm)

O grau de incapacidade e dependência funcional dos pacientes foi mensurado por meio da ERm. Pacientes independentes com sequelas e comprometimentos mínimos, receberam escore entre 0 e 1. Indivíduos que necessitavam de algum tipo de assistência receberam escore entre 2 e 3, e os que tiveram acometimentos e sequelas mais severas foram pontuados com escore entre 4 e 5. Desfechos que desencadearam em óbito foram classificados com escore 6 (CHENG et al., 2014; CINCURA et al., 2009) (Anexo D).

➤ Escala de Avaliação da Lateropulsão de Burke (*Burke Lateropulsion Scale*)

A escala de Burke proporcionou a avaliação do comportamento de lateropulsão nos pacientes. A escala possibilitou investigar e classificar a resistência para o posicionamento na vertical mediante a correção passiva, nos procedimentos: posição rolar a partir de decúbito dorsal, sentado, ortostatismo e deambulação. Para o diagnóstico de lateropulsão foi preciso observar resistência do paciente a tentativa da correção passiva da alteração de inclinação postural realizada pelo examinador. O diagnóstico de lateropulsão levou em consideração escore maior e/ou igual a 3 pontos, demonstrando grave instabilidade postural no plano frontal (BERGMANN et al., 2019) (Anexo E).

➤ Escala para comportamento de Empurrar (*Scale for Contraversive Pushing – SCP*)

A SCP consiste na avaliação das posturas espontâneas sentado e em pé nos domínios presença e/ou ausência de extensão e/ou abdução ativa dos membros superiores e/ou inferiores não paréticos, com ou sem resistência do movimento. Pontuação zero é referente à ausência de inclinação ativa e alterações posturais, em contrapartida, pontuações maiores e/ou iguais a 1 ponto em cada item se relacionam a graves deficiências de equilíbrio (BACCINI et al., 2008b; KARNATH et al., 2007) (Anexo F).

➤ Inventário de Dominância de Lateralidade de Edimburgo

Essa ferramenta foi usada para determinar o domínio manual do paciente nas atividades diárias, permitindo classificá-los em destros, canhotos e/ou ambidestros (BRITO et al., 1989) (Anexo G).

➤ Escala de Anosognosia

Para a avaliação da anosognosia, considerada a capacidade de autoconsciência que as pessoas após o AVC possuem sobre seus déficits, foi empregada a Escala para Avaliação da Anosognosia (Anexo H).

➤ Avaliação da Funcionalidade – *MIF* e *IB*

O instrumento da Medida de Independência Funcional (*MIF*) foi executado para mensurar o grau de incapacidade apresentado pelo paciente. Possibilitou quantificar a demanda de cuidados necessária para a realização de tarefas motoras e/ou cognitivas no dia-dia, baseado nas divisões do autocuidado, transferências e locomoção, linguagem e comunicação, interação social e capacidade de resolver problemas de maneira independente. A pontuação possui variação de 1 ponto, totalmente dependente, a 7 pontos, totalmente independente, em cada item. O somatório geral oscila entre 18 e 127 pontos. Logo, maiores pontuações totais indicam maior independência funcional (RIBERTO et al., 2004) (Anexo I).

Outra ferramenta aplicada para avaliar a independência da mobilidade e funcionalidade dos pacientes foi o Índice de Barthel (IB). Averiguou o desempenho diário nas atividades de higiene pessoal, alimentação e mobilidade. A pontuação em cada item variou de 0 (dependência máxima) a 15 (independência máxima) pontos. O somatório máximo do teste atingiu um valor de 100 pontos para os pacientes capazes de executar todos os itens de forma autônoma (CINCURA et al., 2009) (Anexo J).

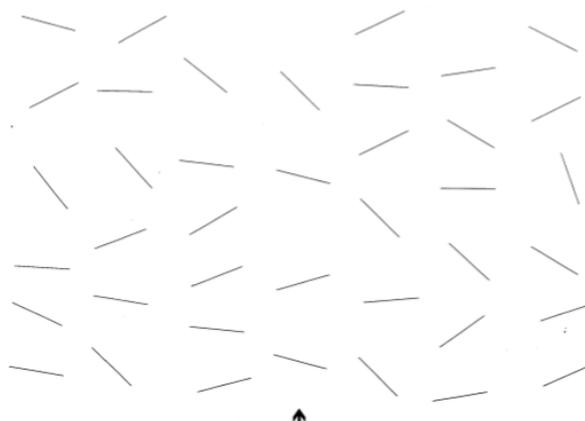
➤ Escala de Behavioral Inattention Test (BIT)

A avaliação neuropsicológica da heminegligência nos pacientes ocorreu por meio da escala BIT. O manual da BIT é organizado em dois grandes grupos, sendo nove provas comportamentais e seis provas convencionais (CERMAK; HAUSSER, 1989; HARTMAN-MAEIR; KATZ, 1995). Utilizamos as provas convencionais por serem

medidas básicas de avaliação da negligência. Cada teste foi impresso em folha branca A4, aplicado por um avaliador que posicionou o papel sobre uma prancheta de forma central ao corpo do paciente que era mantido em posição sentada com tronco em alinhamento vertical apoiado pela maca. Não ocorreu restrição de tempo para a finalização das atividades. Foram aplicados cinco testes da composição convencional, com exclusão do item “Representação da Figura”. Essa escolha ocorreu pelo fato deste subitem ser menos sensível em relação aos outros elementos do teste, ou seja, por detectarem uma menor frequência de negligência do que as tarefas de cancelamento, por dependerem de interpretações subjetivas, e por apresentar menos sensibilidade especialmente na fase intra-hospitalar (MOORE et al., 2022). Por isso, a pontuação máxima considerada no teste foi de 143 pontos e nota de corte para classificação da NEU foi abaixo de 126 pontos. Os itens do BIT incluídos no estudo estão descritos abaixo:

I. Tarefa de cancelamento de linhas: prova constituída por 40 linhas distribuídas em uma folha de papel A4, em diferentes orientações, 18 linhas em cada lado (direito e esquerdo) e 4 na linha média (função teste, não são contabilizadas na pontuação) (Figura 11). O indivíduo deveria riscar todas as linhas da folha e ao final da execução, o paciente respondia se todas as linhas haviam sido riscadas. A finalização do teste ocorria após resposta positiva. A mensuração da negligência ocorreu por meio da proporção de linhas omitidas em relação ao número total de linhas. A pontuação máxima do teste considerada foi de 36 e o ponto de corte foi de 34 pontos (HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, 1991).

Figura 11 - Tarefa de cancelamento de linhas



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

II. Tarefa de cancelamento de letras: os indivíduos foram apresentados a uma única folha de papel A4 contendo fileiras de letras maiúsculas (Figura 12). O objetivo do teste consistiu na marcação de todas as letras R e letras E, as quais deveriam ser riscadas 20 letras a direita e 20 a esquerda. O somatório máximo utilizado foi de 40 pontos, com ponto de corte de 34 pontos (HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, 1991).

Figura 12 - Tarefa Cancelamento de Letras

AEIKNRUNPOEFBDHRSCOXRPGEAEIKNRUNPB  
 BDHEUWSTRFHEAFRTOLRJEMOEBDHEUWSTRT  
 NOSRVXTPEBDHPTSIJFLRFENONOSRVXTPE  
 GLPTYTRIBEDMRGKEDLPQFZRXLPTYTRIBS  
 HMEBGRDEINRSVLERFGOSEHCBRHMEBGRDEI

E & R



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

III. Tarefa de cancelamento de estrelas: nesta etapa constavam estrelas grandes, letras e palavras intercaladas aleatoriamente com estrelas menores. Existiam 27 estrelas menores à direita e 27 à esquerda (Figura 13). No total deveriam ser marcadas 54 estrelas, com pontuação máxima do teste de 54 e ponto de corte de 51 pontos (HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, 1991). O comando da avaliação era para o paciente encontrar e destacar exclusivamente as estrelas menores.

Figura 13 - Tarefa de cancelamento de estrelas

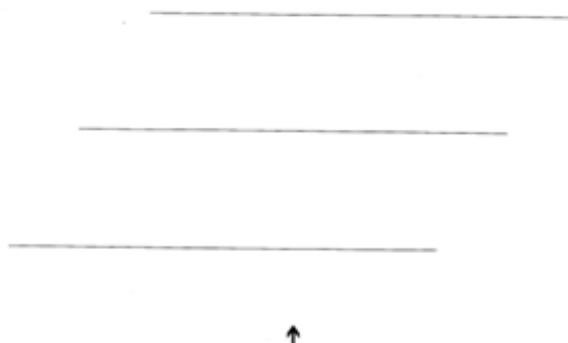
G  
 \* \* \* \* \* TEN \* \* \* \* \*  
 \* E \* DAY \* GET \* K \*  
 J \* \* \* \* \* N \* \* \* \* \*  
 \* L \* HER \* E \* \* \* \* \*  
 \* \* \* \* \* READ \* E \* \* \* \* \*  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* MAN \*  
 \* U \* \* \* \* \* O \* \* \* \* \*  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*  
 LEG \* \* \* \* \* M \* \* \* \* \* LEG \*  
 \* \* \* \* \* ARE \* \* \* \* \*



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

IV. Tarefa de bissecção de linhas: o objetivo da prova consistia no indivíduo assinalar o centro de cada linha (Figura 14). Ao término do teste, foi determinado o valor em milímetros da porção riscada em relação ao meio. Para cada linha riscada ao meio o paciente pontuava 3 pontos, se riscado  $\frac{3}{4}$  para esquerda ou direita, 2 pontos e se riscado além dos  $\frac{3}{4}$ , 1 ponto. A pontuação total da avaliação foi de 9 pontos, e com ponto de corte de 7 pontos (HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, 1991).

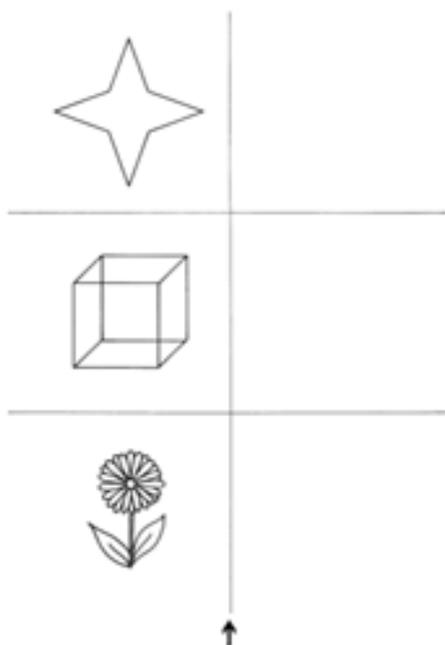
Figura 14 - Tarefa Bissecção de Linhas



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

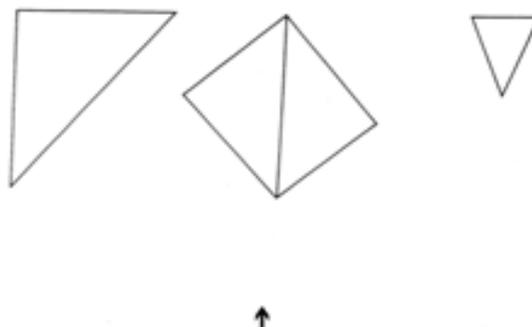
V. Tarefa de copiar figuras e formas: a atividade era composta por duas partes, parte A e B. Na primeira havia uma folha com desenho de uma estrela, um cubo e uma flor (Figura 15). O paciente deveria fazer a cópia de cada desenho no espaço indicado. Para cada figura copiada, se acrescentava um ponto. Considerou-se insucesso quando o indivíduo omitiu algum detalhe do desenho. A pontuação máxima deste subtteste foi de 3 pontos. Na segunda fase do 5º item, Parte B, o indivíduo deveria reproduzir as três figuras geométricas, sem apresentar nenhuma falha de reprodução, obtendo 1 ponto total (Figura 16). O somatório total destas duas etapas foi de 4 pontos e o ponto de corte julgado como alterado era de 3 pontos (HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, 1991).

Figura 15 - Parte A do Tarefa de Copiar Figuras e Formas



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

Figura 16 - Parte B do Teste de copiar Figuras e Formas



Fonte: Adaptado de Hartman-Maeir e Katz, 1995.

### 2.2.3.3. AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE VISUAL

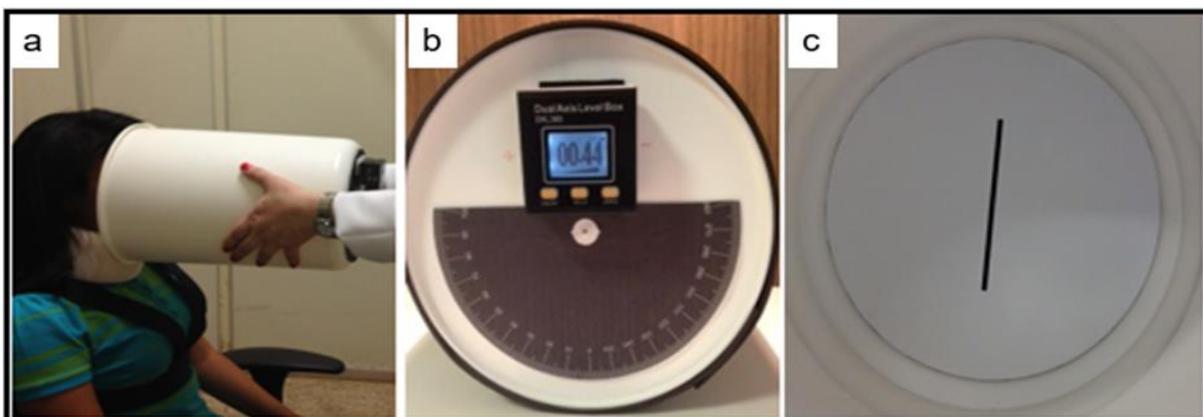
A avaliação da VV ocorreu após a triagem inicial do estudo. Durante a fase intra-hospitalar, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, o teste foi aplicado a beira leito com os pacientes sentados na maca com apoio de tronco. Durante toda a avaliação, o alinhamento de tronco e cabeça dos pacientes era mantido na vertical com supervisão constante dos avaliadores. A medida da VV seguiu os mesmos critérios na fase aguda e na reavaliação de 3 meses. Para a aplicação do método do

balde, foi usado um balde com diâmetro de 22 cm, superfície externa na cor preta isolando completamente a parte interna de qualquer referência exterior, fundo branco em seu interior com uma linha vertical na cor preta, com as seguintes dimensões: 13 cm de comprimento por 2 cm de largura. Um inclinômetro digital permanecia fixo na parte externa do fundo do balde e sua calibração era realizada sistematicamente com uso de pêndulo a fim de garantir o alinhamento preciso dos valores em graus da VV. O modelo das avaliações e do balde estão demonstrados na Figura 17.

Os pacientes foram orientados em relação ao método e submetidos a tarefa de avaliação da VV inicialmente realizadas por inclinações aleatórias pelo examinador. Foram realizadas 5 repetições da medida de VV com início da inclinação para o lado direito (sentido horário, simbolizados pelo sinal positivo) e 5 para o lado esquerdo (sentido anti-horário, representados pelo sinal negativo) em relação ao indivíduo examinado. O examinador realizava inclinações que oscilavam de 5° a 35° e os voluntários realizavam ajustes angulares, por meio de informações verbais, quando acreditavam que a linha vertical estava reta e/ou o mais próximo possível da vertical gravitacional.

Com base nas 10 tentativas, foram obtidas três estimativas de cálculo da VV, divididos em: média dos valores reais (com sinais positivos e negativos) denominada de VV de orientação (VV<sub>o</sub>); média dos valores absolutos (sem sinal) denominada de VV de incerteza “mab” (VV<sub>i</sub>-mab); e desvio padrão dos valores reais denominada de VV de incerteza “dp” (VV<sub>i</sub>-dp). A média de incerteza levou em consideração somente a medida do julgamento da vertical visual, desconsiderando o lado da inclinação, ou seja, valores absolutos. Em contrapartida, os valores da média de orientação foram estimados com base no sentido da inclinação, levando em conta os sinais positivos à direita e/ou negativos à esquerda, ou seja, a média de orientação sinalizou o lado preferencial da inclinação (YELNIK et al., 2002). O valor de normalidade usado na seleção dos pacientes foi de 0° a 2° (FRIEDMANN, 1970; HAFSTRÖM et al., 2004; VIBERT; HÄUSLER; SAFRAN, 1999; YELNIK et al., 2002). Foram selecionados para reavaliação na fase subaguda (3 meses após o ictus) os pacientes que apresentaram valores da média da VV<sub>i</sub>-mab acima de 2°, desse modo, considerados com presença de distúrbio da VV.

Figura 17 – Avaliação da VV pelo Método do Balde com inclinômetro digital



Fonte: Adaptado de acervo pessoal.

Notas: a) Vista lateral do balde no momento da avaliação do paciente; b) Visão externa do balde contendo o inclinômetro digital; c) Visão interna do balde com linha vertical.

### 2.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas dos dados ocorreram por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 23.0. O nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5%. Os dados foram organizados descritivamente em tabelas e em gráficos, demonstrando, assim, as características demográficas e clínicas dos pacientes. Considerou-se para as variáveis qualitativas as frequências absolutas e relativas, e para as variáveis quantitativas as medidas de dispersão utilizando média e desvio padrão.

As variáveis foram testadas para a normalidade usando o teste Shapiro-Wilk, teste t de amostras independentes e o teste U de Mann-Whitney nas análises entre os grupos, nas variáveis contínuas. O teste t pareado ou o de Wilcoxon foi aplicado de acordo com a distribuição das variáveis. Os testes Chi-squared ou Teste exato de Fisher foram usados no caso das variáveis categóricas.

O desfecho da VV foi apresentado em graus e estimados de três maneiras: VVo (média dos valores reais), VVi-mab (média dos valores absolutos) e VVi-dp (desvio padrão dos valores reais).

Os estimadores estatísticos foram empregados para analisar o desempenho de modelos classificatórios. Em nossa investigação, utilizamos o cálculo da curva ROC [*receiver operating characteristic curve (ROC)*], a qual permitiu a representação gráfica da performance de um modelo de dados quantitativos da VVo, VVi-mab e VVi-dp, para os valores com ponto de corte (*cutoff point*) do teste de 2º e 2,5º. Assim, foram estimadas as taxa de sensibilidade (fração dos verdadeiros positivos) e a fração dos falsos positivos (1-especificidade) (HOO; CANDLISH; TEARE, 2017). O sistema classificatório foi baseado nas escalas funcionais de ERm e IB, fases aguda e em 3 meses após o AVC.

O indicador de dimensão do efeito para as curvas ROC aplicado foi a área sob a curva [*area under the curve (AUC)*], fornecendo a probabilidade de classificação correta de um sujeito ao acaso, denominada de acurácia do teste. Os valores usados para a interpretação da AUC, foram: : 0,5-0,6 (péssimo), 0,6-0,7 (ruim), 0,7-0,8 (pobre), 0,8-0,9 (bom), > 0,9 (excelente) (METZ, 1978). Nestas análises, foram considerados apenas os valores com a área sob a curva significativamente superior a

50%. As estatísticas da AUC foram inferidas segundo seu intervalo de confiança de 95%, possibilitando sua comparação com a hipótese nula,  $AUC=0,5$ , ou seja, considerados valores de  $p<0,05$  (HANLEY, 1989).

Na fase aguda e em 3 meses, houve a comparação das variáveis numéricas. Exceto a idade, os dados não apresentaram distribuição de normalidade, no grupo VVi-mab. Deste modo, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Nos dados da VVo e VVi-dp as variáveis apresentaram distribuição normal, sendo usado o teste t.

A exploração da relação entre as percepções de verticalidade visual (VVo; VVi-mab; VVi-dp) e as variáveis dos escores funcionais, ERm e IB, nas fases aguda e 3 meses, ocorreu por meio dos Coeficientes de Correlação de Pearson ( $r$ ) e de Spearman ( $r_s$ ). O primeiro, de Pearson ( $r$ ), foi usado para os dados que apresentaram distribuição normal e homogêneos, a interpretação deste coeficiente sugere:  $r$  entre 0 e 0,20 como valores fracos,  $r$  entre 0,30 a 0,70 são moderados e acima de 0,80 até 1,00 são julgados fortes (GHASEMI; ZAHEDIASL, 2012). No caso da Correlação de Spearman ( $r_s$ ) foi aplicada quando não houve distribuição normal e os dados eram heterogêneos. Sua classificação indica valores fracos com  $r= 0,10$  até 0,30, moderados com  $r= 0,40$  até 0,60 e fortes com  $r= 0,70$  até 1,0 (QUIRK, 2018). Em ambas as correlações, valores com sinal positivo revelam variáveis com relações lineares, e com sinal negativo a associação entre elas é inversamente proporcional.

Análise de regressão linear múltipla (*backward*) foi conduzida para analisar os fatores preditivos de VV (VVo; VVi-mab; VVi-dp) aos 3 meses após o primeiro AVC ( $n = 98$ ), considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, etiologia do AVC, hemisfério cerebral afetado, região cerebral afetada (supra ou infratentorial), NIHSS (pontuação total), BIT (pontuação total), MEEM (pontuação total), presença de nistagmo e VV avaliados na fase aguda do AVC. Foi considerado como fator independente a estimativa da VV na fase aguda que correspondia com o desfecho de VV em 3 meses (por exemplo, o modelo de regressão com desfecho de VVi-mab em 3 meses incluiu a variável VVi-mab na fase aguda como fator).

Os sinais lateropulsão foram analisados em 96 pacientes com primeiro AVC (iniciais 98 pacientes com exclusão de dois por não terem sido avaliados na fase aguda em relação à lateropulsão). De acordo com a gravidade da lateropulsão

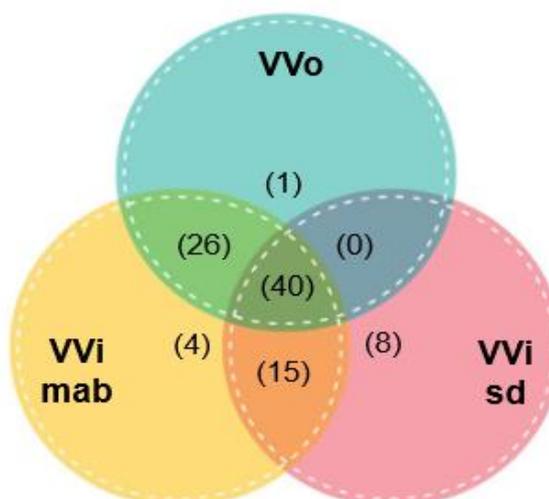
avaliada pela SCP, os pacientes foram classificados em *Upright* (SCP total  $\leq 0,5$ ), *Tilters* (SCP total  $\geq 0,6$  e  $< 3$ ) e *Pushers*, (SCP total  $\geq 3$ , com pontuação  $\geq 1$  em cada componente). Em consequência do baixo número de participantes classificados como *Tilters* e como *Pushers*, foi determinada a junção desses dois grupos. As diferenças entre os grupos *Upright* e *Pushers/Tilters* em relação às características demográficas e clínicas quantitativas e com os resultados da VV, tanto na fase aguda como na fase subaguda, foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As diferenças entre os grupos *Upright* e *Pushers/Tilters* em relação às variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado.

## 2.4. RESULTADOS

### 2.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E ETIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO VV

As características demográficas principais de todos os pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 1. A amostra foi composta por 118 pacientes admitidos na UE-FMRP com AVC agudo. Estes foram classificados segundo as análises de 3 medidas da VV, resultando em 3 subtipos: valores da média da percepção de verticalidade visual de orientação (VVo), valores da média absoluta da percepção de verticalidade visual de incerteza (VVi-mab) e os valores do desvio padrão da percepção de verticalidade visual de incerteza (VVi-dp). Cada subtipo, foi classificado em duas classes: com alteração de VV (valores maiores que 2<sup>o</sup>) e sem alteração de VV (valores menores que 2<sup>o</sup>). A Figura 18 evidenciou que 40 pacientes tiveram alteração nos 3 tipos de verticalidade visual simultaneamente (VVo, VVi-mab e VVi-dp). Houve diagnóstico concomitante de distúrbio pela VVo e VVi-mab em 26 pacientes, e pela VVi-mab e VVi-dp em 15 pacientes. De acordo com cada estimativa da VV, o número de sujeitos com distúrbio de verticalidade visual na fase aguda foi de 67 para VVo, 85 para VVi-mab e 63 para VVi-dp.

Figura 18 - Diagrama com presença de alteração das percepções de VV



Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais.

Os 118 pacientes apresentaram idade média de  $60,2 \pm 12,9$  anos, sendo 69,5% do sexo masculino com média de estudo de  $5,9 \pm 4,0$  anos. Somente 16,9% apresentaram histórico de AVC prévio e 79 pacientes, ou seja, 67% foram classificados com ERm com média de  $1,9 \pm 1,4$  pontos. A dominância manual predominante foi a direita 91,5%, sendo 24,4% tabagistas, 21,2% etilistas e 4,2% usuários de drogas ilícitas. Alterações clínicas como vestibulopatia e epilepsia foram de 22% e 1,7%, sucessivamente. O tempo médio entre a data do ictus e a avaliação da VV foi de  $4,6 \pm 2,4$  dias, com tempo de internação de  $7,3 \pm 5,2$  dias e a diferença entre a data da avaliação da VV e a alta hospitalar de  $3,2 \pm 4,9$  dias.

A escala de avaliação da negligência espacial, 5 provas convencionais do BIT, tiveram média de  $123,9 \pm 24,9$  pontos. Em relação as escalas de lateropulsão, SCP e Escala de Burke, a média foi  $0,4 \pm 1,1$  e  $0,7 \pm 2,1$  pontos, respectivamente. O valor do NIHSS pontuação total foi de  $3,6 \pm 3,3$ , e o percentual dos itens 1a, 1b e 1c foram em sequência de: 118 (100,0%), 105 (89,0%) e 117 (99,2%). O exame mini mental obteve média de  $21,5 \pm 3,8$ .

Com relação aos dados clínicos do grupo VVo, 67 pacientes apresentaram alteração e 51 não tiveram inclinação da VV. Para as análises do primeiro grupo, os participantes tiveram idade média  $61,6 \pm 11,8$  anos, sendo 65,9% do sexo masculino e ERm agudo com média de  $2,1 \pm 1,5$ . A presença de vestibulopatia foi de 34,6%. O SCP e a escala de Burke foram de  $0,6 \pm 1,4$  e  $1,2 \pm 2,6$  pontos, consecutivamente. O grupo VVo com valores da VV dentro da normalidade mostrou média de idade de  $58,5 \pm 14,2$  anos, 34,1% do sexo masculino, ERm de  $1,6 \pm 1,2$  pontos, 65,4% com vestibulopatia, a escala SCP com média de  $127,2 \pm 19,8$  e a de Burke de  $0,2 \pm 0,7$  pontos. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos VVo com e sem alteração, sendo os valores maiores nos pacientes com presença de inclinação de VVo, para: sexo, ERm agudo, vestibulopatia, escalas SCP e Burke de lateropulsão ( $X^2$ ,  $p = 0,003$ ;  $X^2$ ,  $p = 0,03$ ;  $X^2$ ,  $p = 0,01$ ;  $X^2$ ,  $p = 0,004$  e  $X^2$ ,  $p = 0,003$ , sucessivamente).

Os resultados de VVi-mab grupo com alteração, foram constituídos por 85 pacientes. Sendo 78% do sexo masculino, apresentando média em anos, de  $61,5 \pm 12,6$  para a idade e de  $5,3 \pm 4,0$  para os anos de estudo. A escala de negligência BIT teve média de  $122,0 \pm 26,1$  e a escala lateropulsão de Burke de  $0,9 \pm 2,3$ . O grupo de pacientes VVi-mab grupo sem alteração foi composto por 33 pacientes. Destes 22%

eram do sexo masculino. A média de idade foi de  $56,9 \pm 13,4$  anos, com tempo médio de estudo de  $7,2 \pm 3,8$  anos. Para a escala SCP e de Burke a média dos valores foram  $128,6 \pm 21,1$  e de  $0,2 \pm 0,9$ , consecutivamente. Houve diferença significativa nos dados da VVi-mab em relação as variáveis sexo (Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ), anos de estudo (Mann-Whitney,  $p = 0,01$ ), BIT (Mann-Whitney,  $p = 0,02$ ) e Escala de Burke (Mann-Whitney,  $p = 0,04$ ). O grupo com alteração foi significativamente superior na variável sexo e na Escala de Burke. Já o grupo sem alteração de VVi-mab teve dados significativamente maiores nos aspectos anos de estudo e BIT. Entre as demais variáveis não ocorreu diferença estatística.

As análises do subtipo VVi-dp resultaram na presença de 63 participantes no grupo com alteração e de 55 no grupo sem alteração. O primeiro grupo conteve média de  $61,4 \pm 12,8$  para idade,  $2,2 \pm 1,4$  para ERm,  $119,5 \pm 28,9$  para BIT,  $1,2 \pm 2,6$  para Escala de Burke e para  $4,3 \pm 3,6$  NIHSS Total. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (51,2%). O segundo grupo possuía 48,8% dos pacientes do sexo masculino e 55% tinham AVC prévio. A média de idade foi de  $58,9 \pm 13,0$  anos, do ERm agudo de  $1,6 \pm 1,3$ , o tempo médio de estudos de  $6,4 \pm 4,2$  anos, o valor médio do BIT de  $128,8 \pm 18,5$  pontos, da Escala de Burke de  $0,3 \pm 0,9$  e o NIHSS total teve pontuação média de  $2,8 \pm 2,7$ . Na comparação entre os grupos de pacientes VVi-dp com e sem alteração, foi encontrada diferença significativa com relação ao ERm agudo ( $X^2$ ,  $p = 0,02$ ), BIT ( $X^2$ ,  $p = 0,04$ ), Escala de Burke ( $X^2$ ,  $p = 0,01$ ) e NIHSS Total ( $X^2$ ,  $p = 0,01$ ). As demais variáveis não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas na fase aguda segundo classificação da VV

(continua)

	Todos (118)	VVo com alt. n 67 (56,8%)	VVo sem alt. n 51 (43,2%)	p- valor	VVi-mab com alt. n 85 (72,0%)	VVi-mab sem alt. n 33 (28,0%)	p- valor	VVi-dp com alt. n 63 (53,4%)	VVi-dp sem alt. n 55 (46,6%)	p- valor
Idade	60,2 ± 12,9	61,6 ± 11,8	58,5±14,2	0,19	61,5±12,6	56,9±13,4	0,09	61,4±12,8	58,9±13,0	0,31
Sexo				<b>0,003*</b>			<b>0,03**</b>			0,48
Masculino	82 (69,5%)	54 (65,9%)	28 (34,1%)	-	64 (78,0%)	18 (22,0%)	-	42 (51,2%)	40 (48,8%)	-
Feminino	36 (30,5%)	13 (36,1%)	23 (63,9%)	-	21 (58,3%)	15 (41,7%)	-	21 (58,3%)	15 (41,7%)	-
AVC Prévio	20 (16,9%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,75	14 (70,0%)	6 (30,0%)	0,82	9 (45,0%)	11 (55,0%)	0,41
ERm agudo	1,9 ± 1,4	2,1±1,5	1,6±1,2	<b>0,03*</b>	2,0±1,4	1,6±1,2	0,14	2,2±1,4	1,6±1,3	<b>0,02*</b>
Dominância Manual				0,30			0,49			1,00
Direita	108 (91,5%)	59 (54,6%)	49 (45,4%)	-	76 (70,4%)	32 (29,6%)	-	57 (52,8%)	51 (47,2%)	-
Esquerda	9 (7,6%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	-	8 (88,9%)	1 (11,1%)	-	5 (55,6%)	4 (44,4%)	-
Ambidestro	1 (0,8%)	1 (100,0%)	0 (0%)	-	1 (100%)	0 (0%)	-	1 (100,0%)	0 (0%)	-
Anos de Estudo	5,9 ± 4,0	5,5±4,1	3,6±3,9	0,28	5,3±4,0	7,2±3,8	<b>0,01**</b>	5,4±3,8	6,4±4,2	0,17
Tabagismo	29 (24,4%)	20 (69,0%)	9 (31,0%)	0,15	22 (75,9%)	7 (24,1%)	0,60	17 (58,6%)	12 (41,4%)	0,52
Etilismo	25 (21,2%)	18 (72,0%)	7 (28,0%)	0,08	21 (84,0%)	4 (16,0%)	0,13	15 (60,0%)	10 (40,0%)	0,46
Drogas Ilícitas	5 (4,2%)	5 (100,0%)	0 (0%)	0,07	4 (80,0%)	1 (20,0%)	1,00	1 (20,0%)	4 (80,0%)	0,18

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: com alt.: com alteração; sem alt.: sem alteração; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; BIT: *Behavioral Inattention Test*; ERm: Escala de Rankin modificada; SCP: *Scale for Contraversive Pushing*; BLS: *Burke Lateropulsion Scale*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste do  $\chi^2$ .

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas na fase aguda segundo classificação da VV

	Todos (118)	(conclusão)								
		VVo com alt. n 67 (56,8%)	VVo sem alt. n 51 (43,2%)	p- valor	VVi-mab com alt. n 85 (72,0%)	VVi-mab sem alt. n 33 (28,0%)	p- valor	VVi-dp com alt. n 63 (53,4%)	VVi-dp sem alt. n 55 (46,6%)	p- valor
Presença de Nistagmo	38 (32,2%)	19 (28,4%)	19 (37,3%)	0,21	27 (31,8%)	11 (33,3%)	0,87	20 (31,7%)	18 (32,7%)	0,86
Epilepsia	2 (1,7%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1,00	2 (100,0%)	0 (0%)	0,59	2 (100%)	0 (0%)	0,50
Dias entre ictus e avaliação VV	4,6 ± 2,4	4,5±2,3	4,7±2,4	0,65	4,5±2,2	4,9±2,7	0,45	4,8±2,4	4,3±2,3	0,22
Dias internação	7,3 ± 5,2	7,6±6,2	6,8±3,5	0,44	7,5±5,7	6,7±3,8	0,65	7,7±6,2	6,7±3,7	0,33
BIT	123,9 ± 24,9	121,3±28,2	127,2±19,8	0,20	122,0±26,1	128,6±21,1	<b>0,02**</b>	119,5±28,9	128,8±18,5	<b>0,04*</b>
SCP	0,4 ± 1,1	0,6±1,4	0,1±0,3	<b>0,004*</b>	0,5±1,3	0,1±0,3	0,18	0,5±1,3	0,2±0,7	0,22
BLS	0,7 ± 2,1	1,2±2,6	0,2±0,7	<b>0,003*</b>	0,9±2,3	0,2±0,9	<b>0,04**</b>	1,2±2,6	0,3±0,9	<b>0,01*</b>
NIHSS Total	3,6 ± 3,3	4,1±3,6	3,0±2,6	0,07	3,9±3,5	2,9±2,6	0,27	4,3±3,6	2,8±2,7	<b>0,01*</b>
NIHSS 1a	118 (100,0%)	67 (56,8%)	51 (43,2%)	1,00	85 (72,0%)	33 (28,0%)	1,00	63 (53,4%)	55 (46,6%)	1,00
NIHSS 1b	105 (89,0%)	59 (56,2%)	46 (43,8%)	0,35	76 (72,4%)	29 (27,6%)	0,42	57 (54,3%)	48 (45,7%)	0,63
NIHSS 1c	117 (99,2%)	66 (56,4%)	51 (43,6%)	1,00	84 (71,8%)	33 (28,2%)	1,00	62 (53,0%)	55 (47,0%)	1,00
MEEM	21,5 ± 3,8	21,4±3,5	21,6±4,2	0,75	21,3±3,6	22,1±4,2	0,10	21,2±3,5	21,9±4,1	0,37

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: com alt.: com alteração; sem alt.: sem alteração; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; BIT: *Behavioral Inattention Test*; SCP: *Scale for Contraversive Pushing*; BLS: *Burke Lateropulsion Scale*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; MEEM: Miniexame do Estado Mental.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste do  $\chi^2$ .

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

A Tabela 2 contém a descrição dos achados relacionados com os dados etiológicos de todos os pacientes. A organização da classificação em VVo, VVi-mab e VVi-dp, a divisão com e sem alteração, bem como, seus respectivos números de sujeitos foi mantida como na tabela anterior. Entre os 118 pacientes avaliados, existiu a prevalência de 84,7% com AVCi, seguido de 8,5% com AVCi com transformação hemorrágica. A comparação detalhada entre os grupos de VV segue elucidado abaixo.

No grupo VVo com a presença de alteração, 82,1% tiveram AVCi, sendo 64,2% com lesão encefálica predominante em hemisfério direito e 80,6% com localização em região supratentorial. Nesta amostra, 31,3% dos pacientes foram submetidos a trombólise endovascular e 19,4% a trombectomia mecânica. Em relação a classificação Bamford para AVC agudo, 38,8% foram considerados como síndrome de circulação anterior (PACS) e segundo a categorização TOAST, a causa principal do AVC foi por origem criptogênico, sendo 37,3%. Nos participantes VVo sem alteração, ou seja, que apresentaram valores dentro da normalidade, a maioria também teve acometimento por AVCi (88,2%), porém o hemisfério cerebral mais acometido foi o esquerdo (51,0%), com predomínio supratentorial (86,3%). O procedimento de trombólise foi realizado por 41,2% dos pacientes e somente 9,8% realizaram a trombectomia. Segundo a classificação Bamford, 39,2%, sofreram comprometimento PACS e o evento cerebrovascular dominante pelo TOAST foi de causa aterosclerótica, 27,5%. As diferenças foram significantes somente no item hemisfério afetado ( $X^2$ ,  $p = 0,05$ ).

Os participantes com presença de inclinação da VVi-mab alterada conteve 82,4% de AVCi, 62,4% de comprometimento encefálico a direita, 83,5% com localização supratentorial, 31,8% receberam tratamento com trombolítico e 18,8% procedimento de trombectomia. A maioria foi definido com Bamford tipo PACS (37,6%) e com TOAST categorizado como criptogênico (35,3%). E o outro grupo, VVi-mab valores não alterados, houve 90,9% de acometimento isquêmico (AVCi), a maior parte com dominância de lesão no lado esquerdo de cérebro (54,4%), em região supratentorial (81,8%), a trombólise endovenosa foi aplicada em 45,5% e o procedimento de trombectomia mecânica ocorreu em 6,1% nesta amostra. A classificação clínica Bamford mais acometido foi de circulação anterior PACS, 42,4%, e TOAST determinadas como aterosclerose e criptogênico, 33,3% em ambas. Neste grupo

também, apenas o item hemisfério afetado foi identificado diferença significativa (Mann-Whitney,  $p = 0,01$ ), nos demais foram ausentes.

As análises da subdivisão VVi-dp, grupo com alteração, obtiveram 84,1% dos indivíduos com AVCi, 61,9% com hemisfério afetado direito, 33,3% trombolisados e 19% passaram pela intervenção de trombectomia. A classificação Bamford ressaltou 33,3% acometimento em região de PACS e 34,9% para etiologia criptogênica. No subgrupo sem alteração de VVi-dp a maior parte dos participantes teve a causa do AVC isquêmico (85,5%), como nos demais. Mas, neste grupo 45,5% tiveram lesão cerebral a direita e 45,5% a esquerda. A localização da lesão supratentorial representou 81,8%. As intervenções trombólise e trombectomia foram de 38,2% e 10,9%, sucessivamente. A ordenação do Bamford foi maior em PACS (45,5%) e predominante em AVC criptogênico (34,5%). Nenhum achado estatisticamente significativo foi notado entre os grupos.

Tabela 2 - Dados etiológicos do AVC segundo classificação da VV

(continua)										
	Todos (118)	VVo com alt. n 67 (56,8%)	VVo sem alt. n 51 (43,2%)	p- valor	VVi-mab com alt. n 85 (72,0%)	VVi-mab sem alt. n 33 (28,0%)	p- valor	VVi-dp com alt. n 63 (53,4%)	VVi-dp sem alt. n 55 (46,6%)	p- valor
Tipo AVC				0,31			0,43			0,86
AVCi	100 (84,7%)	55 (82,1%)	45 (88,2%)	-	70 (82,4%)	30 (90,9%)	-	53 (84,1%)	47 (85,5%)	-
AVCh	8 (6,8%)	4 (6,0%)	4 (7,8%)	-	6 (7,1%)	2 (6,1%)	-	5 (7,9%)	3 (5,5%)	-
AVCi transf-h	10 (8,5%)	8 (11,9%)	2 (3,9%)	-	9 (10,6%)	1 (3,0%)	-	5 (7,9%)	5 (9,1%)	-
Hemisfério				<b>0,05*</b>			<b>0,01**</b>			0,18
Afetado										
Direito		43 (64,2%)	21 (41,2%)	-	53 (62,4%)	11 (33,3%)	-	39 (61,9%)	25 (45,5%)	-
Esquerdo		20 (29,9%)	26 (51,0%)	-	28 (32,9%)	18 (54,5%)	-	21 (33,3%)	25 (45,5%)	-
Ambos		4 (6,0%)	4 (7,8%)	-	4 (4,7%)	4 (12,1%)	-	3 (4,8%)	5 (9,1%)	-
Localização supratentorial		54 (80,6%)	44 (86,3%)	0,83	71 (83,5%)	27 (81,8%)	1,00	53 (84,1%)	45 (81,8%)	0,84
Trombólise		21 (31,3%)	21 (41,2%)	0,27	27 (31,8%)	15 (45,5%)	0,16	21 (33,3%)	21 (38,2%)	0,58
Trombectomia		13 (19,4%)	5 (9,8%)	0,15	16 (18,8%)	2 (6,1%)	0,08	12 (19,0%)	6 (10,9%)	0,22
Classificação Bamford				0,98			0,78			0,67
TACS		10 (14,9%)	6 (11,8%)	-	13 (15,3%)	3 (9,1%)	-	9 (14,3%)	7 (12,7%)	-
PACS		26 (38,8%)	20 (39,2%)	-	32 (37,6%)	14 (42,4%)	-	21 (33,3%)	25 (45,5%)	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; AVCi: AVC isquêmico; AVCh: AVC hemorrágico; AVCi transf-h: AVC isquêmico com transformação hemorrágica; Bamford: Classificação clínica de Bamford para AVC Agudo; com alt.: com alteração; sem alt.: sem alteração; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; TOAST: Trial in Org 10172 in Acute Stroke Treatment; LACS: Síndrome lacunar; PACS: Síndrome de circulação anterior parcial; POCS: Síndrome de circulação posterior; TACS: Síndrome de circulação anterior total.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste do X<sup>2</sup>.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Dados etiológicos do AVC segundo classificação da VV

	Todos (118)	(conclusão)								
		VVo com alt. n 67 (56,8%)	VVo sem alt. n 51 (43,2%)	p- valor	VVi-mab com alt. n 85 (72,0%)	VVi-mab sem alt. n 33 (28,0%)	p- valor	VVi-dp com alt. n 63 (53,4%)	VVi-dp sem alt. n 55 (46,6%)	p- valor
LACS		12 (17,9%)	10 (19,6%)	-	17 (20,0%)	5 (15,2%)	-	14 (22,2%)	8 (14,5%)	-
POCS		15 (22,4%)	11 (21,6%)	-	17 (20,0%)	9 (27,3%)	-	14 (22,2%)	12 (21,8%)	-
Não se aplica		4 (6,0%)	4 (7,8%)	-	6 (7,1%)	2 (6,1%)	-	5 (7,9%)	3 (5,5%)	-
Classificação TOAST				0,88			0,59			0,15
Aterosclerose		12 (17,9%)	14 (27,5%)	-	15 (17,6%)	11 (33,3%)	-	10 (15,9%)	16 (29,1%)	-
Cardioembólico		13 (19,4%)	10 (19,6%)	-	18 (21,2%)	5 (15,2%)	-	14 (22,2%)	9 (16,4%)	-
Oclusão de pequenas artérias		7 (10,4%)	3 (5,9%)	-	9 (10,6%)	1 (3,0%)	-	8 (12,7%)	2 (3,6%)	-
Outra etiologia determinada		4 (6,0%)	3 (5,9%)	-	5 (5,9%)	2 (6,1%)	-	4 (6,3%)	3 (5,5%)	-
Duas ou mais causas identificadas		2 (3,0%)	1 (2,0%)	-	2 (2,4%)	1 (3,0%)	-	0 (0,0%)	3 (5,5%)	-
AVC criptogênico		25 (37,3%)	16 (31,4%)	-	30 (35,3%)	11 (33,3%)	-	22 (34,9%)	19 (34,5%)	-
Não se aplica		4 (6,0%)	4 (7,8%)	-	6 (7,1%)	2 (6,1%)	-	5 (7,9%)	3 (5,5%)	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; AVCi: AVC isquêmico; AVCh: AVC hemorrágico; AVCi transf-h: AVC isquêmico com transformação hemorrágica; Bamford: Classificação clínica de Bamford para AVC Agudo; com alt.: com alteração; sem alt.: sem alteração; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; TOAST: Trial in Org 10172 in Acute Stroke Treatment; LACS: Síndrome lacunar; PACS: Síndrome de circulação anterior parcial; POCS: Síndrome de circulação posterior; TACS: Síndrome de circulação anterior total.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste do X<sup>2</sup>.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

#### 2.4.2. PARÂMETRO DE DICOTOMIZAÇÃO DA VV (*CUTOFF*)

No primeiro momento, com intuito de encontrar parâmetros ideais da angulação da percepção de verticalidade visual nas escalas funcionais de ERm e Barthel, foram explorados valores aleatórios delineando, assim, a curva *receiver operating characteristic* (ROC) para as 3 medidas de desfecho da VV: VVo, VVi-mab e VVi-dp. Os efeitos da área sob a curva (AUC) com números superiores ou no limite de 50% foram analisados e descritos conforme a Tabela 3. No ERm, fase aguda, foram delineados como medidas ideais *cutoff* de 3,2° para VVi-mab e de 2,6° para a VVi-dp. Nas reavaliações de 3 meses, foi atingido diferença estatística significativa na escala de funcionalidade de ERm para VVi-mab 3M com nota de corte de 4,0°. Os demais valores foram desconsiderados por não serem estatisticamente significativos, inclusive o Índice de Barthel.

A investigação da relação entre a sensibilidade (S) e a especificidade (E) da pontuação de corte da VV foi baseado nos valores da escala funcional de ERm, calculando a curva ROC e as AUC para as notas de corte de 2° e de 2,5° da VV. Foram analisados os pontos de corte ideais nas variações das percepções de verticalidade visual dicotomizadas em VVo, VVi-mab e VVi-dp, tomando como base desfechos funcionais nas fases aguda e em 3 meses após o AVC. Devido à ausência de estudos que averiguaram o *cutoff* da VV em amostras semelhantes a esta os valores de referência da VV de 2° e de 2,5° usados para estes cálculos foram embasados em literaturas específicas para a população de pacientes com distúrbios neurológicos e vestibulares (FRIEDMANN, 1970; PERENNOU et al., 2008; ZWERGAL et al., 2009). Desse modo, valores fora do intervalo entre -2,0° e +2,0° ou -2,5° e +2,5°, foram considerados alterados para VV.

Nas avaliações do período intra-hospitalar, ou seja, fase aguda, as curvas ROC da nota de corte VV 2° forneceram valores de soma da sensibilidade e da especificidade de 1,12 na VVi-mab e de 1,32 na VVi-dp, todos no ERm agudo. As somas dos valores sensibilidade e especificidade e os dados do intervalo de confiança para nota de corte de VV 2,5°, foram: de 1,24 (AUC = 0,684; IC95% = 0,582-0,787; p = 0,001), VVi-mab e de 1,29 (AUC = 0,698; IC95% = 0,598-0,798; p = <0,001), VVi-dp. Houve diferença significativa entre os grupos somente nos desfechos VVi-mab (p = 0,001) e VVi-dp (p

= <0,001). Ambos evidenciaram maiores valores de sensibilidade em relação a especificidade, sugerindo, portanto, chances menores de termos casos falsos negativos.

A representação da relação entre sensibilidade e especificidade nas avaliações de 3 meses após o ictus no ERm, pontuação de corte VV 2<sup>o</sup>, resultaram nos achados VVi-mab 3M = 1,34. Já para *cutoff* de VV 2,5<sup>o</sup>, soma e intervalo de confiança, foram obtidos os valores VVi-mab 3M = 1,49 (AUC = 0,607; IC95% = 0,571-0,949; p = 0,013). A comparação entre as notas de corte VV 2<sup>o</sup> e 2,5<sup>o</sup> demonstrou diferença significativa entre os grupos VVi-mab 3M (p = 0,013). A sensibilidade teve valores de S de 0,80 para ponto de corte de 2<sup>o</sup> e 2,5<sup>o</sup>.

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e a soma dos valores das pontuações de corte da VV no Rankin fase aguda e VV no Rankin e no Barthel de 3 meses

Tipo VV	Escala	Nota de Corte Ideal				Nota de Corte VV 2°			Nota de Corte VV 2,5°			Intervalo de Confiança Assintomático 95%			
		Valor Ideal VV°	S	E	Soma	S	E	Soma	S	E	Soma	Área	Limite inferior	Limite superior	p-valor
VVi-mab	ERm agudo	3,2°	0,62	0,66	1,28	0,80	0,32	1,12	0,74	0,50	1,24	0,684	0,582	0,787	<b>0,001*</b>
VVi-dp		2,6°	0,59	0,72	1,31	0,72	0,60	1,32	0,62	0,67	1,29	0,698	0,598	0,798	<b>&lt;0,001*</b>
VVi-mab 3M	ERm 3M	4,0°	0,70	0,83	1,53	0,80	0,54	1,34	0,80	0,69	1,49	0,760	0,571	0,949	<b>0,013*</b>

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: E: Especificidade; ERm: Escala de Rankin modificada; S: sensibilidade; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais. Área sob a curva das pontuações de corte da VV correspondente à ERm na fase aguda e de 3 meses.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05.

### 2.4.3. CORRELAÇÕES ENTRE VV E FUNCIONALIDADE

A percepção de verticalidade visual foi correlacionada com as escalas de desfecho funcional como o Escala de Rankin modificada (ERm), fase aguda e em 3 meses, e o índice de Barthel (IB), em 3 meses. As análises da VV destacaram associação entre o ERm na fase aguda com as medidas da VVi-mab ( $r = 0,35$  e  $p = 0,000^*$ ), consideradas como fracas, e VVi-dp ( $r = 0,27$  e  $p = 0,004^*$ ), com correspondência moderada, segundo o coeficiente de correlação de Pearson. Nas reavaliações de 3 meses as correlações foram entre as escalas de ERm e o IB e os valores de VVi-mab (Rankin:  $r_s = 0,33$  e  $p = 0,03^{**}$ ; Barthel:  $r_s = -0,29$  e  $p = 0,05^{**}$ ) e VVi-dp (Rankin:  $r_s = 0,30$  e  $p = 0,05^{**}$ ; Barthel:  $r_s = -0,34$  e  $p = 0,023^{**}$ ), ambas manifestaram correlação significativas, porém classificadas como fracas, verificado pelo coeficientes de correlação de Spearman (Tabela 4).

Os gráficos de dispersão dessas correlações, Figura 19, evidenciaram os desfechos da verticalidade visual comparativamente com as escalas de funcionalidade. O único cálculo da VV que não houve correlação significativa foi a VVo. Os valores da VVi-mab nas condições fase aguda ( $n = 118$ ) e na fase subaguda 3 meses após o ictus ( $n = 42$ ) revelaram fracas correlações nos fatores funcionais segundo ERm e o IB. A medida VVi-dp evidenciou moderada correlação na fase aguda ( $n = 118$ ) e fracas associações com a ERm e o IB ( $n = 42$ ), no período subagudo.

Tabela 4 - Correlações entre VV e Rankin fase aguda e VV, Rankin e Barthel de 3 meses

	Agudo						3 Meses					
	VV <sub>o</sub>		VVi-mab		VVi-dp		VV <sub>o</sub>		VVi-mab		VVi-dp	
	n 118		n 118		n 118		n 42		n 42		n 42	
	r	p	r	p	r	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
ERm Agudo	0,001	0,99	<b>0,35</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,27</b>	<b>0,004*</b>	-	-	-	-	-	-
ERm 3M	-	-	-	-	-	-	0,09	0,54	<b>0,33</b>	<b>0,03**</b>	<b>0,30</b>	<b>0,05**</b>
IB 3M	-	-	-	-	-	-	-0,16	0,30	<b>-0,29</b>	<b>0,05**</b>	<b>-0,34</b>	<b>0,023**</b>

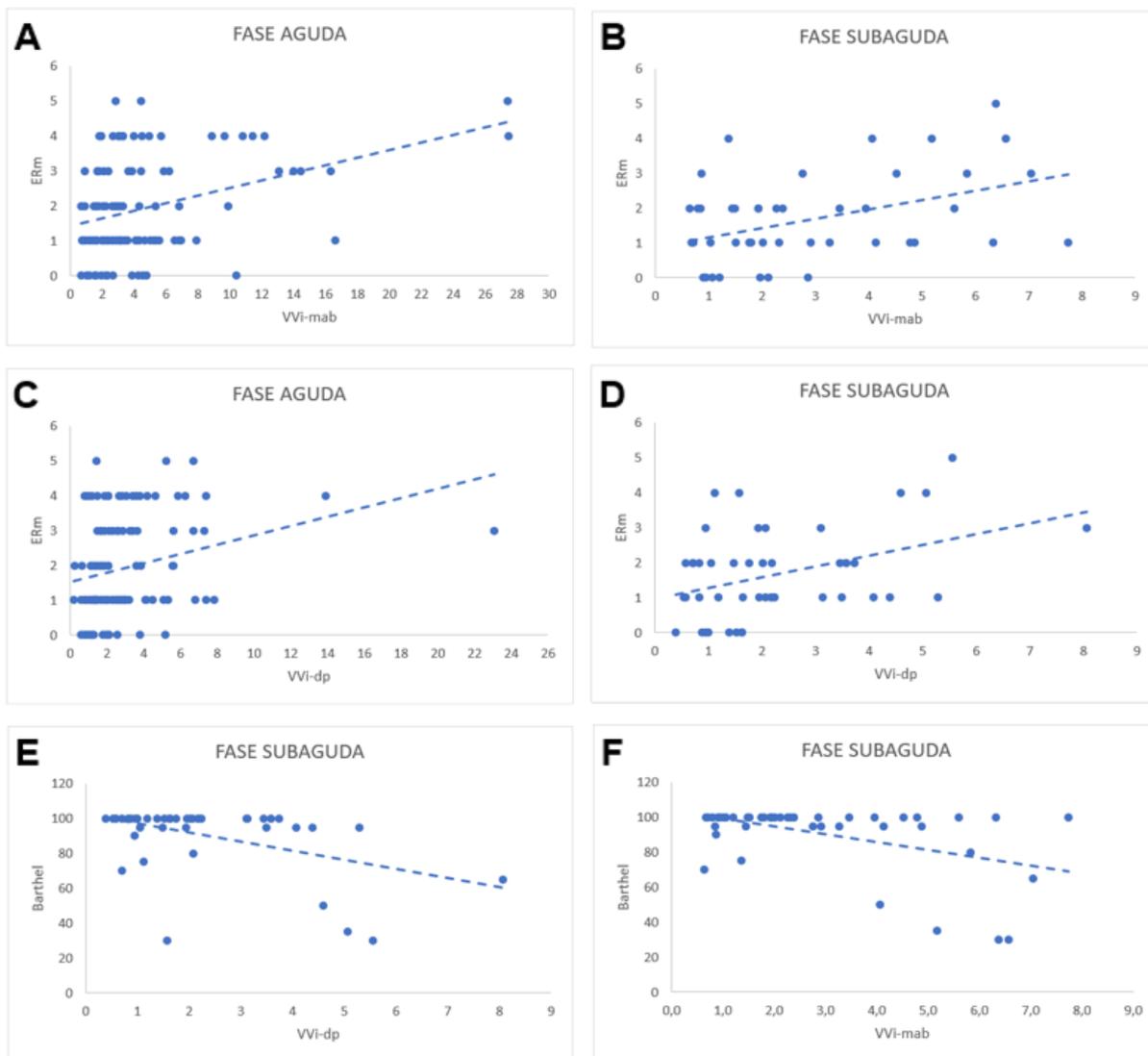
Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: IB: índice de Barthel; ERm: Escala de Rankin modificada; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais. Os resultados estão descritos como coeficientes de correlação (rs) e p-valor.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste do X<sup>2</sup>.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste de Mann-Whitney.

Figura 19 - Gráficos de dispersão entre verticalidade visual e funcionalidade na fase aguda e subaguda



Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: Gráficos de dispersão entre medidas da verticalidade visual (VV) e escalas de funcionalidade. [A, B] Correlação entre verticalidade visual média dos valores absolutos (VVi-mab) e Escala de Rankin modificada (ERm) fase aguda [A] e subaguda [B]. [C, D] Correlação entre desvio padrão dos valores reais (VVi-dp) e (ERm) fase aguda [C] e subaguda [D]. [E] Correlação entre VVi-dp e Índice de Barthel (IB) fase subaguda. [F] Correlação entre VVi-mab e IB fase subaguda.

#### 2.4.4. AVALIAÇÕES DE 3 MESES APÓS O AVC

A amostra inicial foi composta por 118 pacientes, sendo 72% (n = 85) com presença de inclinação da VVi-mab maior que 2º, na fase aguda. Destes, 42 (49,4%) foram reavaliados após 3 meses do ictus, 20 (47,6%) participantes tiveram valores dentro da faixa de normalidade, ou seja, manifestaram melhora espontânea do desvio de verticalidade e os outros 22 (52,4%) indivíduos mantiveram a alteração de VV. Estes dados foram baseados nas descrições da VVi-mab. Em decorrência da pandemia do Coronavírus (COVID-19), 19 (44,2%) pacientes não puderam ser atendidos. A perda de seguimento por falta no retorno ou por ausência de contato, ocorreu com 24 (55,8%) participantes, totalizando uma perda de acompanhamento de 43 pacientes em 3 meses.

Os dados analisados em 3 meses, Tabela 5, foram realizados somente com os pacientes que possuíam alteração da verticalidade visual nas avaliações intra-hospitalar. Assim, os participantes foram classificados em 6 subdivisões diferentes para os resultados de 3 meses após AVC: VVo com recuperação (VVo/Rec+), VVo sem recuperação (VVo/Rec-), VVi-mab com recuperação (VVi-mab/Rec+), VVi-mab sem recuperação (VVi-mab/Rec-), VVi-dp com recuperação (VVi-dp/Rec+) e VVi-dp sem recuperação (VVi-dp/Rec-).

O subgrupo VVo inicial foi composto por 67 pacientes com alteração na fase aguda. Em 3 meses, 35 participantes integraram este grupo. Desta maneira, na reavaliação ambulatorial, 21 participantes (60%) tiveram recuperação da VVo e 14 (40%) mantiveram alteração da VVo. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos VVo/Rec+ e VVo/Rec- em nenhuma das variáveis estudadas. Tal como: idade ( $X^2$ ; p = 0,81), anos de estudo ( $X^2$ ; p = 0,85) e dias entre data do ictus e avaliação da VV ( $X^2$ ; p = 0,09).

As características demográficas do grupo VVi-mab, inicialmente com 85 pacientes avaliados na UE intra-hospitalar, foram descritas em 42 participantes em 3 meses, sendo o subgrupo VVi-mab/Rec+ com 20 (47,6%) e VVi-mab/Rec- com 22 (52,4%). A investigação entre os grupos demonstrou diferença significativamente entre as variáveis tabagismo (Mann-Whitney, p = 0,02), etilismo (Mann-Whitney, p = 0,01) e

diferença entre os dias da data do AVC e data da avaliação da VV no período intra-hospitalar (Mann-Whitney,  $p = 0,04$ ), mas, somente um dia de diferença.

Por último, as considerações referentes a VVi-dp. Inicialmente 63 pacientes apresentaram inclinação na fase aguda neste campo, destes 25 foram examinados 3 meses pós AVC. Foram incluídos 12 em VVi-dp/Rec+ e 13 na fração VVi-dp/Rec-. Nenhuma comparação entre os itens avaliados teve diferença significativamente estatística. Por exemplo: idade ( $X^2$ ;  $p = 0,32$ ), anos de estudo ( $X^2$ ,  $p = 0,08$ ) e dias entre data do ictus e avaliação da VV ( $X^2$ ;  $p = 0,84$ ).

A comparação da medida da VVo, na fase aguda e em 3 meses, permitiu verificar se o lado de orientação da VV estava concomitante com o lado da lesão encefálica ou se era contrário ao hemisfério lesionado. Dos 118 pacientes previamente avaliados, 4 foram excluídos por apresentarem lesão hemisférica bilateral e 51 por estarem com VVo dentro da normalidade. Assim, 63 pacientes tiveram encaminhamento para as avaliações de 3 meses. Destes, 30 foram excluídos pela ausência dos dados em consequência da COVID-19 ou pela perda de seguimento. Desta forma, tivemos informações de 33 participantes, sendo 19 com melhora espontânea do desvio da VVo, 14 mantiveram a inclinação de acordo com a VVo inicial e 3 inverteram o lado do desvio

Tabela 5 - Dados clínicos e demográficos na fase aguda de acordo com recuperação da VV em 3 meses

(continua)

	VVo/Rec+	VVo/Rec –	p-	VVi-mab/Rec+	VVi-mab/Rec–	p-	VVi-dp/Rec +	VVi-dp/Rec –	p-
	n 21 (60%)	n 14 (40%)	valor	n 20 (47,6%)	n 22 (52,4%)	valor	n 12 (48%)	n 13 (52%)	valor
Idade	59,3 ± 11,3	60,1 ± 9,37	0,81	62,1 ± 11,1	58,2 ± 9,6	0,23	62,7 ± 11,9	58,5 ± 8,4	0,32
Sexo			0,63			0,71			0,65
Masculino	17 (81,0%)	13 (92,9%)		15 (75,0%)	18 (81,8%)		10 (83,3%)	9 (69,2%)	
Feminino	4 (19,0%)	1 (7,1%)		5 (25,0%)	4 (18,2%)		2 (16,7%)	4 (30,8%)	
AVC Prévio	5 (23,8%)	3 (21,4%)	1,00	5 (25,0%)	5 (22,7%)	1,00	3 (25%)	2 (15,4%)	0,65
ERm agudo	16 (76,1%)	8 (57,1%)	0,75	17 (85,0%)	13 (59,1%)	0,31	8 (66,7%)	7 (53,9%)	0,19
Dominância Manual			0,30			0,79			1,00
Direita	19 (90,5%)	13 (92,9%)		18 (90,0%)	20 (90,9%)		11 (91,7%)	11 (84,6%)	
Esquerda	2 (9,5%)	0 (0%)		2 (10,0%)	1 (4,5%)		1 (8,3%)	1 (7,7%)	
Ambidestro	0 (0%)	1 (7,1%)		0 (0%)	1 (4,5%)		0 (0%)	1 (7,7%)	
Etiologia			0,82			0,43			0,73
AVCi	16 (76,2%)	12 (85,7%)		18 (90,0%)	16 (72,7%)		1 (91,7%)	10 (76,9%)	
AVCh	1 (4,8%)	1 (7,1%)		1 (5,0%)	2 (9,1%)		1 (8,3%)	1 (7,7%)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; AVCi: AVC isquêmico; AVCh: AVC hemorrágico; ERm: Escala de Rankin modificada; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; VVo/Rec+, VVi-mab/Rec+ e VVi-dp/Rec+: valores  $VV \leq 2^\circ$ ; VVo/Rec-, VVi-mab/Rec- e VVi-dp/Rec-: valores  $VV > 2^\circ$ .

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste do X<sup>2</sup>.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5 - Dados clínicos e demográficos na fase aguda de acordo com recuperação da VV em 3 meses

	(conclusão)								
	VVo/Rec+ n 21 (60%)	VVo/Rec – n 14 (40%)	p- valor	VVi-mab/Rec+ n 20 (47,6%)	VVi-mab/Rec– n 22 (52,4%)	p- valor	VVi-dp/Rec + n 12 (48%)	VVi-dp/Rec – n 13 (52%)	p- valor
Anos de Estudo	5,7 ± 2,9	6,0 ± 5,0	0,85	5,6 ± 3,2	5,5 ± 4,3	1,00	6,9 ± 4,7	4,1 ± 2,8	0,08
Tabagismo	6 (28,6%)	7 (50,0%)	0,20	3 (15,0%)	11 (50,0%)	<b>0,02**</b>	2 (16,7%)	6 (46,2%)	0,20
Etilismo	4 (19,0%)	6 (42,9%)	0,25	1 (5,0%)	9 (40,9%)	<b>0,01**</b>	2 (16,7%)	4 (30,8%)	0,65
Drogas Ilícitas	3 (14,3%)	1 (7,1%)	0,64	0 (0%)	4 (18,2%)	0,10	0 (0%)	1 (7,7%)	1,00
Vestibulopatia	2 (9,5%)	1 (7,1%)	1,00	1 (5,0%)	5 (22,7%)	0,19	2 (16,7%)	2 (15,4%)	1,00
Epilepsia	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Dias internação	6,3 ± 3,4	7,7 ± 3,6	0,22	5,8 ± 1,9	8,0 ± 4,3	0,18	7,2 ± 3,7	7,3 ± 3,9	0,96

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; AVCi: AVC isquêmico; AVCh: AVC hemorrágico; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; VVo/Rec+, VVi-mab/Rec+ e VVi-dp/Rec+: valores VV ≤ 2°; VVo/Rec-, VVi-mab/Rec- e VVi-dp/Rec-: valores VV > 2°.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste do X2.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste de Mann-Whitney.

As reavaliações de 3 meses em relação aos desfechos das escalas funcionais em comparação aos mesmos grupos descritos anteriormente, mantendo as divisões com e sem recuperação nos 3 aspectos da VV (VVo; VVi-mab; VVi-dp), estão demonstrados conforme Tabela 6. A recuperação da VV pelas estimativas VVo (Mann-Whitney,  $p = 0,01$ ) e VVi-mab (Mann-Whitney,  $p = 0,01$ ) foi associada a maior pontuação na escala NIHSS. Não houve associação da recuperação da VV com itens isolados do NIHSS relacionados à motricidade ou sensibilidade.

Porém, é importante ressaltar que os valores de 3 meses dos grupos sem recuperação em ambas as condições foram maiores do que os resultados na fase aguda, sugerindo maior comprometimento funcional. Em contrapartida, na medida VVi-dp, o grupo de pacientes com recuperação positiva obteve melhora significativa nas escalas MIF (Mann-Whitney,  $p = 0,05$ ) e BIT (Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ), em comparação ao sem recuperação da VV. Nenhum outro achado estatístico relevante foi observado nos materiais analisados.

Tabela 6 - Desfechos das escalas funcionais das avaliações de 3 meses após AVC de acordo com a recuperação da VV

	VVo/Rec+ n 21 (60%)	VVo/Rec – n 14 (40%)	p- valor	VVi-mab/Rec+ n 20 (47,6%)	VVi-mab/Rec– n 22 (52,4%)	p- valor	VVi-dp/Rec + n 12 (48%)	VVi-dp/Rec – n 13 (52%)	p- valor
ERm	1,4 ± 1,3	2,2 ± 1,4	0,08	1,3±1,1	2,0±1,4	0,08	1,6 ± 1,4	2,2 ± 1,4	0,24
IB	94,0 ± 13,7	82,9 ± 28,3	0,12	96,3 ± 8,6	85,0 ± 25,2	0,13	91,3 ± 20,6	80,4 ± 26,3	0,17
MIF	116,0 ± 16,8	110,7 ± 22,9	0,66	119,6 ± 7,0	109,8 ± 22,5	0,55	119,6 ± 8,0	100,3 ± 24,6	<b>0,05**</b>
BIT	144,7 ± 21,7	136,8 ± 36,0	0,85	150,8 ± 4,1	135,0 ± 34,3	0,41	151,5 ± 4,9	124,4 ± 40,8	<b>0,03**</b>
SCP Total	0,7 ± 1,5	0,8 ± 1,8	-	1,5 ± 1,3	0,8 ± 1,8	-	1,0 ± 2,2	0,9 ± 1,6	-
SCP Upright	0 (0%)	1 (7,7%)	-	0 (0%)	1 (4,8%)	-	1 (9,1%)	0 (0%)	-
SCP Tilters	1 (4,8%)	0 (0%)	-	1 (5,0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
SCP Pushers	3 (14,3%)	2 (15,4%)	-	1 (5,0%)	4 (19,0%)	-	2 (18,2%)	3 (23,1%)	-
BLS	1,1 ± 2,6	1,2 ± 2,5	0,7	0,5 ± 1,6	1,4 ± 2,9	0,2	1,5 ± 3,3	1,6 ± 2,8	0,43
NIHSS Total	2,0 ± 2,5	4,1 ± 3,4	<b>0,01**</b>	1,5 ± 1,3	3,9 ± 3,4	<b>0,01**</b>	2,6 ± 2,7	4,5 ± 3,5	0,06
MEEM	23,2 ± 3,0	23,8 ± 3,0	0,69	23,5 ± 3,4	23,4 ± 2,9	0,91	24,2 ± 2,8	22,1 ± 3,4	0,12

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: BIT: *Behavioral Inattention Test*; ERm: Escala de Rankin modificada; IB: Índice de Barthel; MIF: Medida de Independência Funcional; MEEM: Miniexame do Estado Mental; SCP: *Scale for Contraversive Pushing*; BLS: *Burke Lateropulsion Scale*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; VVo/Rec+, VVi-mab/Rec+ e VVi-dp/Rec+: valores VV ≤ 2°; VVo/Rec-, VVi-mab/Rec- e VVi-dp/Rec-: valores VV > 2°.

\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste do X<sup>2</sup>.

\*\* = diferença significativa entre o grupo com e sem alteração p<0,05 no Teste de Mann-Whitney.

### 2.4.5. LATEROPULSÃO

As análises de Lateropulsão foram realizadas considerando somente os pacientes com primeiro AVC e avaliados pela *Scale for Contraversive Pushing* (SCP) (n = 96), desses 87 tiveram classificação para o grupo *Upright* (90,6%), e 9 para o grupo *Tilters/Pushers*. A comparação entre os grupos mostrou diferença significativa nos parâmetros sexo masculino (Mann-Whitney, p = 0,05) e dominância manual direita (Mann-Whitney, p = 0,002), ambos em *Upright*, sem achados relevantes nos demais itens (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados demográficos e características do AVC em função da Lateropulsão

	<i>Upright</i> (n=87)	<i>Tilters/Pushers</i> (n=9)	p-valor
Idade	59,9 ± 13,3	67,6 ± 13,7	0,07
Sexo, Masculino	58 (66,7%)	9 (100%)	<b>0,05**</b>
ERm agudo	63 (72,4%)	4 (44,4%)	0,25
Dominância Manual, direita	83 (95,4%)	5 (55,6%)	<b>0,002**</b>
Tipo de AVC, AVCi	73 (83,9%)	7 (77,8%)	0,20
Hemisfério Afetado, Direito	47 (54,0%)	7 (77,8%)	0,20
Localização Supratentorial	75 (86,2%)	7 (77,8%)	0,64

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; AVCi: AVC isquêmico; ERm: Escala de Rankin modificada.

\*\* = diferença significativa entre o grupo *Upright* e *Tilters/Pushers* p<0,05 no Teste de Mann-Whitney.

O desvio de inclinação da VVi-mab (Mann-Whitney, p = 0,004) foi significativamente maior no grupo *Tilters/Pushers*, com média de 10,1 ± 8,5, e valor da mediana de 5,2° (4,0° a 16,4°) em comparação ao grupo *Upright*. Os valores da VVo e VVi-dp não tiveram diferença significativa nas análises entre os em grupos *Tilters/Pushers* e *Upright*. Os achados em relação a inclinação da verticalidade visual revelaram que 48,3% dos pacientes do grupo *Upright* apresentaram valores da VVo dentro da normalidade (Mann-Whitney, p = 0,03), ou seja, sem desvio de inclinação nas medidas da VVo. Na amostra, a inclinação da VVo contralateral ou ipsilateral a lesão encefálica não demonstrou relação significativamente relevante entre os grupos *Upright* e *Tilters/Pushers* (Tabela 8).

Tabela 8 - Sinais de lateropulsão e de alteração de VV em função da Lateropulsão

	Média (DP) Mediana [IQ]	Média (DP) Mediana [IQ]	
	<i>Upright</i> (n=87)	<i>Tilters/Pushers</i> (n=9)	p-valor
VVo	- 1,1 ± 5,7 - 1,2 [- 2,9; 1,1]	6,0 ± 11,5 2,0 [-3,2; 16,4]	0,20
VVi-mab	4,0 ± 4,0 3,0 [1,7; 4,5]	10,1 ± 8,5 5,2 [4,0; 16,4]	<b>0,004**</b>
VVi-dp	2,8 ± 2,8 2,1 [1,4; 3,5]	4,7 ± 4,1 2,8 [1,8; 6,7]	0,11
Lado dos desvios da VVo	85 (88,5%)	9 (9,4%)	
VVo contralateral	22 (25,3%)	4 (44,4%)	
VVo correta	42 (48,3%)	0 (0%)	<b>0,03**</b>
VVo ipsilateral	21 (24,1%)	5 (55,6%)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: DP: desvio padrão; IQ: Intervalo interquartil; VV: verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais; VVo contralateral: inclinação oposta a lesão encefálica; VVo correta: inclinação dentro da normalidade; VVo ipsilateral: inclinação para o mesmo lado da lesão encefálica.

\*\* = diferença significativa entre o grupo *Upright* e *Tilters/Pushers*  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

Os desfechos clínicos em função do comportamento postural contra a gravidade, foram baseados, no período intra-hospitalar, nas escalas de Burke, BIT total, MEEM, NIHSS total, e com os itens separados do NIHSS, indicativos da presença de extinção (item 11), afasia (item 9), hipoestesia (item 8), hemianopsia (item 3), hemiparesia (itens 5 e 6). A única escala utilizada para medir o desempenho nas atividades de vida diária após 3 meses da data do ictus foi o Índice de Barthel. A relação inversa foi observada no parâmetro do NIHSS total, ou seja, maior valor na dicotomização *Tilters/Pushers* no (Mann-Whitney,  $p = 0,02$ ). As demais variáveis não evidenciaram achados estatísticos expressivos (Tabela 9).

Tabela 9 - Déficits clínicos em função da Lateropulsão

	<i>Upright</i> (n=87)	<i>Tilters/Pushers</i> (n=9)	p-valor
BLS	0,2 ± 0,8	4,6 ± 3,0	<b>0,001**</b>
BIT Total	126,0 ± 21,6	108,4 ± 39,0	0,09
NIHSS Total	3,1 ± 2,7	6,6 ± 5,0	<b>0,02**</b>
Extinção, sim (NIHSS_11)	10 (11,5%)	2 (22,2%)	0,09
Afasia, sim (NIHSS_9)	5 (5,7%)	2 (22,3%)	1,00
Hipoestesia, sim (NIHSS_8)	26 (30,0%)	3 (33,3%)	1,00
Hemianopsia, sim (NIHSS_3)	4 (4,6%)	2 (22,3%)	0,50
Hemiparesia, sim (NIHSS_5 e 6)	59 (67,8%)	5 (55,5%)	1,00
IB	92,6 ± 16,5	66,9 ± 35,6	0,11
MEEM	21,5 ± 3,9	21,6 ± 2,9	0,99

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: BIT: Behavioral Inattention Test; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; BLS: *Burke Lateropulsion Scale*; IB: Índice de Barthel; MEEM: Miniexame do Estado Mental.

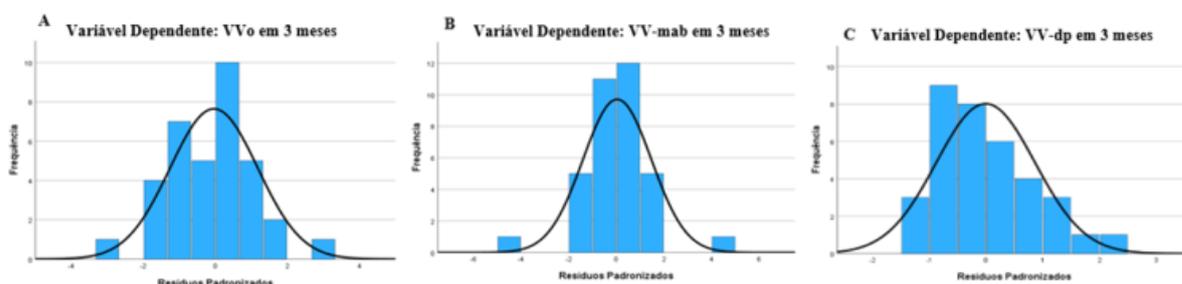
\*\* = diferença significativa entre o grupo Upright e Tilters/Pushers  $p < 0,05$  no Teste de Mann-Whitney.

#### 2.4.6. FATORES PREDITIVOS DE DESVIOS DA VV EM 3 MESES

Os gráficos de dispersão dos valores previstos padronizados versus os resíduos padronizados mostraram que os dados atenderam às suposições de homogeneidade de variância e linearidade e os resíduos possuíam distribuição normal aproximada (Figura 20). Para as análises foram considerados os pacientes com primeiro AVC, que realizaram a reavaliação na fase subaguda do estudo (n = 35).

Houve relação significativa com predição da VVo em 3 meses pelas variáveis localização da lesão encefálica (infra ou supratentorial), gravidade do AVC (NIHSS) e negligência espacial (BIT). Os fatores preditivos de VVi-mab em 3 meses foram localização da lesão encefálica. Em relação à VVi-dp o modelo estatístico indicou como fator preditivo a negligência espacial na fase aguda (BIT) (Tabela 10).

Figura 20 - Gráficos dos resíduos



Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais.

Tabela 10 – Variáveis preditoras de desvios da VV na fase subaguda

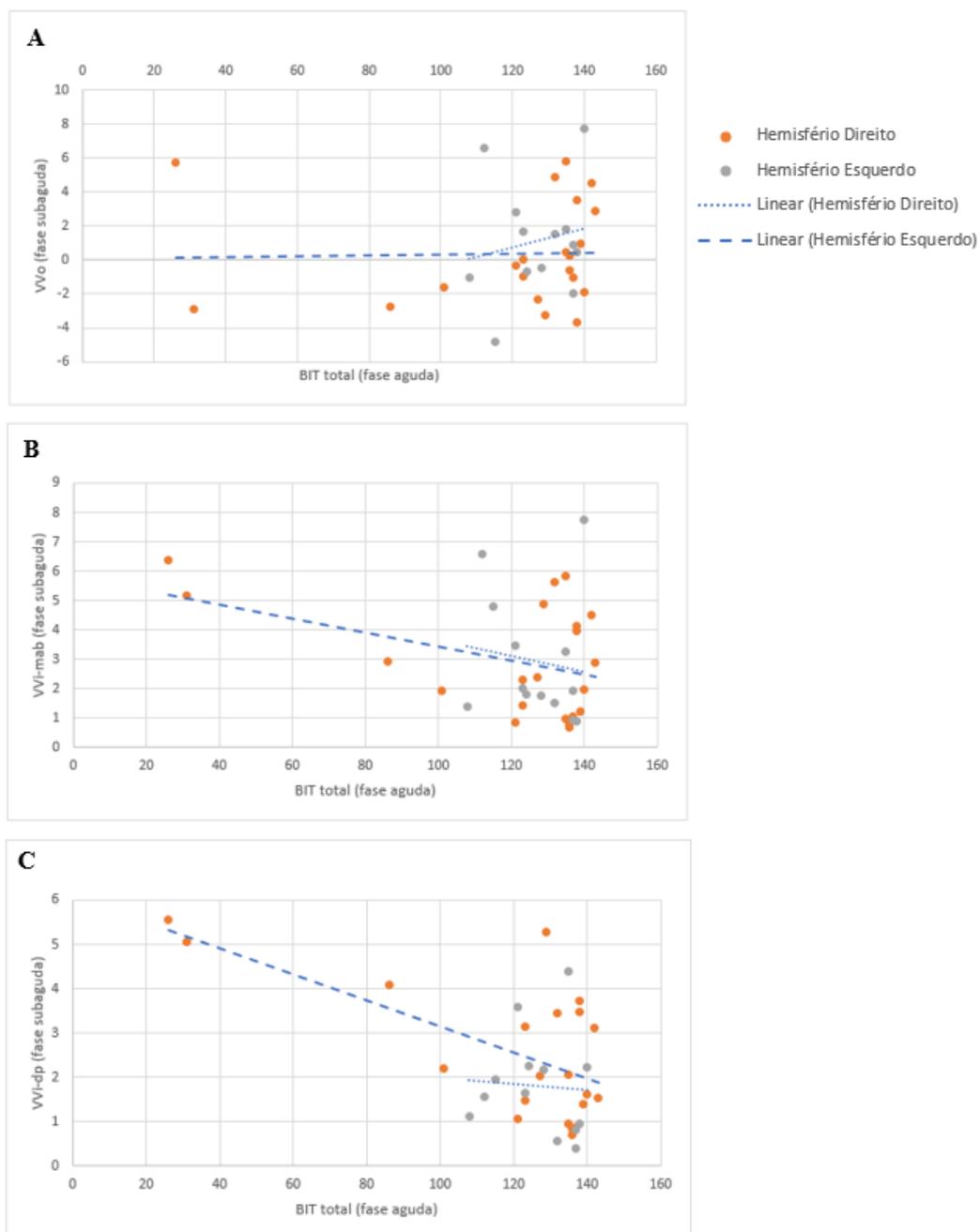
VV Fase Subaguda	R2	p-valor	Preditores	$\beta$	EP	IC 95%		p-valor
						LI	LS	
VVo	0,36	0,02	Intercepto	-12,62	4,086	-21,10	4,151	0,01
			Local lesão	2,919	1,309	0,205	5,632	0,04
			NIHSS	0,479	0,220	0,022	0,936	0,04
			BIT	0,066	0,027	0,010	0,936	0,02
VVi-mab	0,31	0,04	Intercepto	-1,547	1,522	-4,704	1,609	0,32
			Local lesão	4,058	1,576	0,789	7,327	0,02
			NIHSS	0,331	0,132	0,058	0,604	0,02
			VVi-mab fase aguda	-0,286	0,153	-0,604	0,031	0,08
VVi-dp	0,18	0,03	Intercepto	5,631	1,512	2,510	8,751	0,001
			BIT fase aguda	-0,027	0,012	-0,052	-0,003	0,03

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: BIT: *Behavioral Inattention Test*; EP: erro padrão; LI: limite inferior; LS: limite superior; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais.

Os gráficos de dispersão dos fatores preditivos de desvios da VV (VVo, VVi-mab, VVi-dp) em 3 meses com as medidas do BIT na fase aguda (Figura 21).

Figura 21 - Gráficos de dispersão da BIT total na fase aguda com a VV na fase subaguda



Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVi-dp: desvio padrão dos valores reais; VVo: verticalidade visual média dos valores reais.

## 2.5. **DISCUSSÃO**

O presente estudo representa a primeira investigação epidemiológica sistemática e prospectiva da percepção de verticalidade visual na fase aguda após o AVC. Dentre os aspectos analisados, destacam as características de cada estimativa da VV denominadas de VVo, VVi-mab e VVi-dp, na fase aguda com reavaliação em 3 meses depois do evento de origem neurovascular. Também de forma inédita, foram investigados também os parâmetros de corte da VV, medidas VVo, VVi-mab e VVi-dp, tendo como referência a funcionalidade. Com o mesmo desenho experimental, foi investigada a relação dos desfechos clínicos, funcionais, da negligência espacial unilateral com a VV e a lateropulsão, assim, como fatores preditivos de recuperação da VV.

A casuística encontrada foi expressiva em relação a estudos anteriores conduzidos tanto em período subagudo como crônico (BONAN et al., 2006a; PÉRENNOU et al., 2008; YELNIK et al., 2002). O maior fator de exclusão foi a presença de alteração no declínio cognitivo (14,5%), avaliado pelo teste de rastreamento da função cognitiva, o miniexame do estado mental (MEEM). Em segundo lugar, ficou à ausência de confirmação do evento neurovascular na fase aguda por meio de neuroimagem (14,3%). Esta adversidade pode ter sido enfrentada, visto que, em muitos casos o resultado da tomografia computadorizada não demonstra alteração, principalmente nas primeiras 24 horas e em lesões encefálicas menores (H. BUCK et al., 2021).

De fato, o tempo médio observado entre a data do ictus e avaliação da VV foi menor que 5 dias, portanto, as avaliações ocorreram na fase aguda do evento neurológico. Ademais, o tempo médio de internação na Unidade de Emergência foi de, aproximadamente, 8 dias. Essas informações evidenciaram a sistematização precisa e minuciosa da coleta de dados e poderão ser utilizadas para a elaboração de estratégias terapêuticas como, por exemplo, a HD-ETCC para tratamento de distúrbio de VV na fase intra-hospitalar.

A determinação da metodologia de avaliação da VV é essencial para a interpretação e comparação dos resultados com estudos prévios (PISCICELLI; PÉRENNOU, 2017). O julgamento da VV com a cabeça alinhada na posição vertical

ativa receptores vestibulares graviceptivos de forma homogênea em relação aos planos ortogonais, com alinhamento da VV com o eixo gravitacional em indivíduos saudáveis (BARRA, JULIEN, 2012). Em contrapartida, há recrutamento dos componentes somatossensoriais e interação com aferências vestibulares e visuais quando a cabeça e/ou todo o corpo estão inclinados, causando uma inclinação fisiológica da VV. Em indivíduos saudáveis, quando o corpo e/ou cabeça estão posicionados à uma angulação  $>30-45^\circ$ , há uma inclinação da VV para o lado oposto à inclinação da cabeça e/ou do corpo denominada de efeito "A" (ou efeito de Albert). A inclinação moderada ( $<30^\circ$ ) da cabeça pode gerar uma impressão de desvio da vertical situado para o mesmo lado da VV, nomeado de efeito "E" (ou efeito de Müller) (ANASTASOPOULOS, D., 1999; BARRA, JULIEN, 2012; YELNIK et al., 2002). Investigações dos efeitos A e E devem ser apenas comparadas quando há metodologia semelhante, em especial, os parâmetros de angulação da cabeça e/ou corpo, e tempo de permanência nessa posição até a avaliação da VV. Em todas as nossas avaliações, o alinhamento vertical da cabeça foi obrigatório e cuidadosamente monitorado durante todo o exame.

A escolha da triagem cognitiva, apesar de limitar a amostra, foi indispensável por certificar que o indivíduo estava apto para realizar o teste da VV de acordo com as condições estabelecidas e garantir a validade interna da avaliação. Esse critério de inclusão da função cognitiva pode ter influenciado a característica da amostra de comprometimento neurológico leve avaliado pelo NIHSS (pontuação média de  $3,6 \pm 3,3$ ). Recentemente, Silva et al. (2023) descreveram as principais barreiras responsáveis por comprometer o recrutamento de participantes de pesquisa em estudo no Brasil, especialmente na população pós AVC e com presença de negligência espacial unilateral. Como em nossos achados, os autores destacaram o declínio cognitivo (24,1%), como principal fator de não inclusão. A falta de transporte para ir ao centro de reabilitação (43,3%) foi citado como um dos obstáculos para a continuidade terapêutica no estudo (SILVA et al., 2023). Em nossas investigações, critérios como instabilidade clínica (11,2%), ataque isquêmico transitório - AIT (9,4%), hemorragia subaracnóidea - HSA (8,0%) e a alta hospitalar antes de completar 72 horas do evento neurovascular (7,2%), foram fatores cruciais para a não inclusão durante o período das avaliações na UE-HCFMRP-USP. A reavaliação na fase aguda, além da falta de transporte, teve como barreira relevante a ocorrência da pandemia

de COVID-19. Apesar das limitações para o recrutamento e reavaliação de acompanhamento, é possível afirmar que a investigação da VV na fase aguda após AVC contribuiu para a melhor compreensão na área e pode auxiliar no planejamento do encaminhamento de pacientes na fase aguda para serviços de reabilitação.

Corroborando com nossos dados, Arsic et al. (2016) previamente relataram presença de nível primário de escolaridade em mais da metade de sua amostra (56%). Outra característica semelhante se relacionou ao miniexame do estado mental com resultado da média variando entre 18 a 23 pontos classificando, assim, a grande maioria dos pacientes em nível médio de comprometimento cognitivo, como em nossa população (ARSIC et al., 2016). Pacientes com nível de educação superior tendem a manter um grau de habilidade e de preservação cognitiva maiores, mesmo após o acometimento neurológico, favorecendo no processo de reabilitação subsequente (ARSIC et al., 2015; HOLTZER et al., 2006).

Considerada como uma linha de pesquisa relativamente nova, a investigação das percepções de verticalidade possui poucos estudos na população de pacientes com lesão encefálica. Molina et al. (2019) realizaram a primeira meta-análise incluindo somente estudos que exploraram o distúrbio da VV em desordens neurológicas. Os autores encontraram apenas 31 estudos, sendo 19 em pacientes com AVC, e indicaram que esta é a doença neurológica com maior impacto negativo na inclinação da verticalidade visual (MOLINA et al., 2019).

Ao avaliar 220 pacientes após AVC subagudo, Dai et al. (2021a) observaram média de idade de 66,9 anos, 67% do sexo masculino, 90% destros, 83% classificado em isquêmico e 43% acometidos em hemisfério direito (DAI et al., 2021a). Paralelamente, Mori et al. (2021), compararam 43 pacientes após primeiro AVC com os dados de 33 indivíduos saudáveis, e observaram frequência de 74,4% do sexo masculino (MORI et al., 2021). Yelnik et al. Também encontraram resultados semelhantes em relação à frequência de sexo masculino em amostra de pacientes após um mês do AVC (YELNIK et al., 2002). Assim como estudos prévios, é provável que nossos achados de maior frequência de distúrbio de VV no sexo masculino possam ser simplesmente associados à maior ocorrência de doenças cerebrovasculares nesse sexo. Estudos prévios ressaltaram a importância de explorar a caracterização demográfica, habilidade cognitiva e funcionalidade de doentes com comorbidades neurovasculares com intuito de elucidar melhor entendimento epidemiológico e, por conseguinte, traçar

diretrizes preventivas de eventos vasculares cerebrais (ARSIC et al., 2016; FEIGIN, 2019).

A presente amostra foi formada, predominantemente, por participantes com lesão em hemisfério cerebral direito e localização supratentorial. Nossos achados corroboram com o estudo sistemático de Dai et al. (2021b) que descreveu presença de lesão hemisférica à direita em 43% dos pacientes avaliados com AVC e alterações de orientação de verticalidade após AVC subagudo. A frequência de distúrbios de verticalidade e lateropulsão foi 3 vezes maior nos pacientes com lesão à direita que em hemisfério esquerdo, ressaltando que o controle da verticalidade possui atividade cerebral predominante em hemisfério direito (DAI et al., 2021b). Os achados atuais validam estudos prévios que confirmaram o predomínio hemisférico direito em perspectivas errôneas da VV, principalmente após a ocorrência de AVC nas áreas do lobo parietal inferior, giro temporal superior, temporoparietal posterior, cerebelo e o córtex vestibular (CHOI; LEE; KIM, 2013; ROUSSEAU et al., 2013, 2015).

A partir da investigação da gravidade e do impacto negativo que a percepção da verticalidade visual errônea pode ocasionar nas atividades funcionais após AVC, conseguimos suprir algumas lacunas de conhecimento como a observação de cada estimativa da VV, as quais são separadas por VV de orientação (VVo), e VV de incerteza expressa pela VVi-mab e VVi-dp. Enquanto a VVo permite avaliar a direção resultante do distúrbio de verticalidade (BARRA et al., 2010; BONAN et al., 2007; KERKHOFF; ZOELCH; KERKHOFF, G., 1998; PISCICELLI; PÉRENNOU, 2017), a VVi-mab e VVi-dp possibilitam a análise do grau de incerteza em relação à vertical (BONAN et al., 2007; SAEYS et al., 2012).

Atualmente, a VVo é a estimativa mais descrita na literatura (BARRA et al., 2010; BONAN et al., 2007; SAJ et al., 2005; YELNIK et al., 2002). A utilização da VVo com estimativa para verticalidade após AVC foi defendida por Piscicelli et al. (2015) por terem encontrado confiabilidade inter e intra-avaliadores excelente para VVo, mas satisfatória para VVi-dp, em 20 pacientes com primeiro AVC hemisférico no período subagudo (PISCICELLI et al., 2015a). Não há estudo de confiabilidade inter e intra-avaliadores que analisou a VVi-mab como estimativa de desfecho. No presente trabalho, a VVo não apresentou correlação nem com ERm ou IB, tanto na fase aguda como subaguda, demonstrando menor relevância funcional para essa população. As análises da VVi-mab e VVi-dp mostraram associação entre o ERm nas fases aguda e

nas reavaliações de 3 meses com correlações positivas. Ambos os desfechos da VVi evidenciaram correlações negativas com IB em 3 meses. Assim como no presente estudo, Santos et al. (2019) sugeriram a VVi-mab como estimativa mais relevante por apresentar maior relação da funcionalidade (SANTOS et al., 2019). De qualquer forma, pesquisas futuras precisam dissociar e descrever as três estimativas da VV na avaliação clínica de pacientes após AVC a fim de elucidar suas particularidades.

Estudos prévios ponderaram a ERm como o instrumento mais preciso para determinar a incapacidade funcional em doentes com AVC (LIU et al., 2022; UYTENBOOGAART et al., 2005), condizendo com os resultados elucidados no presente estudo em percepção de verticalidade visual. Na análise de sensibilidade e especificidade das estimativas da VV com funcionalidade, foram encontradas associações significativas entre medidas da VVi-mab e VVi-dp com a ERm tanto na fase aguda, como subaguda. Os achados não foram estatisticamente significativos em relação ao índice de Barthel. Identificamos a pontuação de corte ideal da VV de acordo com ERm classificação de 0 a 2 pontos. Na medida VVi-mab achamos os valores de 3,2° na fase aguda e 4° na fase crônica. Para a VVi-dp observamos *cutoff* de 2,6° na fase aguda e 1,8° na fase crônica. As informações da VVo não atingiram área sob a curva acima de 50%, por isso, não foi possível estimar parâmetros de corte para essa estimativa, indicando ser a menos recomendada para análise de associação com a funcionalidade.

Na fase aguda após AVC utilizando o *cutoff* de -2° a 2° para VVo e de 2° para VVi-mab e VVi-dp, observamos frequência relativa de 72% dos pacientes com erros da VVi-mab, 53,4% da VVi-dp e 56,8% da VVo na fase aguda após AVC. Verificou-se déficits de inclinação nos 3 tipos de verticalidade visual ao mesmo tempo, VVo, VVi-mab e VVi-dp, em 33,9% dos participantes. A associação de inclinações entre VVo com VVi-mab esteve em 22% e entre VVi-mab com VVi-dp em 12,7% dos avaliados. Os únicos estudos sistemáticos descritos na literatura mostraram uma frequência de VVo em 66% com *cutoff* de -1,6° e VVi-dp de 57% com *cutoff* de 1,5° em pacientes na fase subaguda (1 mês após ictus) (DAI et al., 2021a), e VVo em 56% dos pacientes 3 meses após ictus (BONAN et al., 2006a). Em amostra consecutiva de 40 pacientes com até 3 meses após AVC e algum distúrbio motor ou de equilíbrio postural, Yelnik et al (2002) relataram 60% de frequência de distúrbios de VVo se considerado *cutoff* de -2° a 2° (YELNIK et al., 2002).

Em amostra de conveniência, Bonan et al. (2007) e Mori et al. (2021) realizaram a descrição detalhada dos graus da VVo e VVi-dp, separadamente para cada paciente, possibilitando interpretações mais específicas dos sintomas incorretos da verticalidade visual (BONAN et al., 2007; MORI et al., 2021). Os dois estudos continham menor número de pacientes que em nossa pesquisa, sendo 28 (BONAN et al., 2007) e 43 participantes (MORI et al., 2021). Neste contexto, Mori et al. (2021), propuseram a associação das estimativas VVo e VVi-dp utilizando *cutoff* baseado em medidas da VV de 33 indivíduos saudáveis (VVo entre  $-4,3^\circ$  e  $4,1^\circ$ ; VVi-dp  $> 3,1^\circ$ ) com o objetivo de aumento da sensibilidade e especificidade do teste. Os autores relataram uma variedade de combinações entre presença e ausência de NEU e disfunção de VV e sugeriram que as duas estimativas avaliadas possam apresentar diferentes mecanismos e vias neurais (MORI et al., 2021). O presente estudo mostrou que variadas combinações de presença e ausência tanto de NEU como VV nas diferentes estimativas também são encontradas na fase aguda após AVC. Análise aprofundada da relação entre NEU e distúrbios de VV é objetivo específico de outro estudo de nosso grupo (BRONHARA et al., 2023; em elaboração).

Os pacientes do estudo passaram por uma triagem otoneurológica que resultou em identificação de nistagmo em 32% dos participantes. É reconhecido que distúrbios de VV ( $> 2^\circ$  de inclinação) estão presentes em mais de 40% dos pacientes com vestibulopatia periférica (VIBERT; HÄUSLER; SAFRAN, 1999) e a prevalência desse tipo de vestibulopatia descrita na literatura é de 6,5% na população geral, sendo ainda maior na população idosa (HÜLSE et al., 2019). Uma vez que o objetivo desse estudo foi analisar os distúrbios de VV decorrentes da lesão encefálica pós AVC, seria ideal realizar o diagnóstico preciso da localização da disfunção vestibular. A avaliação otoneurológica realizada no presente trabalho se caracterizou apenas como um rastreio de distúrbio vestibular com a identificação da presença de nistagmo e, portanto, não possibilitou o diagnóstico e a dissociação entre vestibulopatia central e periférica. Não foi possível a inclusão de testes diagnósticos precisos para os tipos de vestibulopatia em decorrência da limitação clínica da nossa amostra, a qual se encontrava na primeira semana após o ictus internados na Unidade de Emergência.

No entanto, não houve diferença da frequência de nistagmo entre os grupos com e sem distúrbio de VV em relação às três estimativas (VVo, VVi-mab e VVi-dp), o que sugere dissociação entre as variáveis. Ademais, a presença de nistagmo na fase

aguda não foi fator preditivo de desvio de VV em 3 meses após o AVC. Frente a esses resultados, conjecturas possíveis são 1) a ausência de associação entre presença de nistagmo e VV, 2) aleatória observação de frequência de nistagmo equilibrada entre os grupos da amostra observada ou 3) limitação da composição de testes escolhidos para avaliação. Acreditamos que a primeira hipótese seja verdadeira pela VV estar relacionada à função otolítica à qual está associada à movimentos oculares tônicos (estáticos) (HAFSTRÖM et al., 2004; STRUPP, 2003). De qualquer forma, nosso protocolo pode ser considerado mais criterioso em relação à absoluta maioria dos estudos anteriores que não consideraram tal rastreo de disfunções do sistema vestibular (BONAN et al., 2006b; DAI et al., 2021a; MORI et al., 2021; YELNIK et al., 2002).

Observamos maior casuística de pacientes com síndrome de circulação anterior parcial (PACS) pela classificação de Bamford, com sintomas como déficits sensitivo-motor, hemianopsia e disfunção cortical, seguida da síndrome de circulação posterior (POCS), com paralisia de um ou mais nervos cranianos conjuntamente com déficit sensitivo e motor contralateral, déficit sensitivo e motor bilateral, disfunção na movimentação dos olhos, déficit cerebelar, hemianopsia isolada ou até deficiência visual cortical. Acometimentos na região posterior do cérebro, especialmente em AVC de tronco encefálico, geram perspectivas incorretas da vertical visual resultando em grave desequilíbrio postural e incapacidade funcional. Isso acontece principalmente devido ao comprometimento nas vias que transmitem sinais otolíticos ipsilateral ao redor do sistema oculomotor, denominado de trato vestibulo talâmico ipsilateral (YANG et al., 2014). Áreas de circulação anterior também fazem parte da rede neural que processa informações da VV (BAIER et al., 2012b). Apesar de haver estudos que investigaram essa rede neural (CONRAD et al., 2023; SAJ; BOREL; HONORÉ, 2019; VANDENBERGHE et al., 1996), ainda há diversas lacunas do conhecimento a serem esclarecidas nesse contexto utilizando métodos de neuroimagem estrutural e funcional.

A amostra estudada apresentou comprometimento neurológico com variada frequência de déficits somatossensoriais (27,1%), motores (35,6%) e visuais (11,0%). Apesar do comprometimento da VV ser um dos elementos subjacentes às dificuldades que os pacientes com déficits motores demonstram ter para a manutenção do equilíbrio depois de um recente evento encefálico (GUERRAZ; DIDIER; OHLMANN,

1998; SAJ; BOREL; HONORÉ, 2019), a ocorrência de distúrbios de VV e lateropulsão é dissociada da ocorrência de déficits somatossensoriais e motores (SANTOS-PONTELLI et al., 2007). No entanto, tais déficits influenciam no tempo de recuperação da lateropulsão (BABYAR; PETERSON; REDING, 2015).

Bonan et al. (2006a) avaliaram a VV em média 24 dias com reavaliação no período de 3 a 6 meses após o AVC e, diferentemente do nosso estudo, lesões em hemisfério esquerdo apresentaram maiores e mais graves acometimentos de erros da VV 60%, sendo que 39% persistiram com os sintomas quando reavaliados no período de 3 a 6 meses após o AVC (BONAN et al., 2006a). Em 2007, o mesmo grupo comprovou que alterações da VV influenciam negativamente na recuperação do equilíbrio em pacientes com acometimento neurovascular (BONAN et al., 2007). Foram incluídos 28 participantes divididos por igual entre hemisfério direito ( $n = 14$ ) e esquerdo ( $n = 14$ ), os quais apresentaram comprometimento na funcionalidade (BONAN et al., 2007). Em 2008, Pérennou e colaboradores pesquisaram a relação entre os domínios das percepções de verticalidade visual (VV), postural (VP) e proprioceptiva (VPr) com o comportamento de lateropulsão em 119 sujeitos, sendo 86 pacientes com primeiro AVC e 33 controles saudáveis. Os valores de normalidade para VV na amostra saudável foi de  $-2,2^{\circ}$  a  $2,2^{\circ}$ , VP de  $-1,9^{\circ}$  a  $2,2^{\circ}$  e VPr de  $-3,1^{\circ}$  a  $3,1^{\circ}$ . Pacientes com lesão de tronco encefálico apresentaram VV com angulação média de  $13^{\circ}$  e os demais (incluindo grupo com lateropulsão) apresentaram VV aproximada de  $-7^{\circ}$  com inclinação contralateral à lesão encefálica. Entre as três modalidades das percepções de verticalidade os autores destacaram que a VV possui maior frequência e gravidade de inclinação nos pacientes após AVC (PERENNOU et al., 2008).

Na fase subaguda (3 meses após AVC), ao dicotomizarmos os pacientes em recuperação positiva e negativa nas três estimativas da VV e compararmos os grupos em relação às características clínicas, encontramos associação de maior gravidade do AVC (média NIHSS) em pacientes que não recuperaram pela estimativa VVi-mab. Identificamos a presença de comprometimento funcional leve em 67% da amostra, segundo a ERm. Para as análises das características demográficas, clínicas e etiológicas das avaliações de 3 meses os pacientes foram divididos em duas classes: com e sem recuperação da VV. Desse modo, os participantes que possuíram os dados na fase subaguda foram alocados nos grupos VVo, VVi-mab e VVi-dp, recuperação positiva e/ou negativa. Os pacientes que mantiveram os desvios de inclinação da VVo

e VVi-mab nas reavaliações de 3 meses, apresentaram pontuação do NIHSS significativamente maiores quando comparados aos participantes com valores da VV dentro da normalidade. As demais respostas foram estatisticamente sem significância. Reforçando, assim, que a ausência de avaliação em mais da metade da amostra possa ter sido um fator limitante para o término do ensaio.

Nesse contexto, Baggio et al. (2016) foram os primeiros a demonstrarem correlação da verticalidade postural e proprioceptiva com a gravidade do AVC usando resultados da escala NIHSS, com destaque da relação diretamente proporcional entre a percepção de verticalidade, o controle postural e a funcionalidade dos pacientes (BAGGIO et al., 2016). Seguindo esta mesma linha de pesquisa, Sawa et al. (2023) avaliaram a VP de 109 pacientes e compararam com as medidas da MIF para análises funcionais. Enfatizaram que os desvios da VP são desfavoráveis para a independência no dia a dia dos pacientes na fase crônica do AVC, principalmente com a presença de lateropulsão e NEU (SAWA et al., 2023). Apesar dos estudos não terem investigado a VV, os achados reforçam a ligação entre as percepções de verticalidade e a um prognóstico funcional ruim com aumento do desequilíbrio postural, e conseqüentemente, do risco de quedas. Dos pacientes com histórico de queda durante a fase intra-hospitalar, pelo menos metade, caíram também no ambiente domiciliar (GIMAT et al., 2019).

A lateropulsão, expressão comportamental do grave distúrbio de verticalidade, foi sistematicamente investigada por Dai et al. (2021b) através da SCP e observada em 48% dos pacientes com lesão em hemisfério direito em um mês após o AVC (DAI et al., 2021b). Os estudos atuais preconizam a BLS como método mais adequado para avaliar a lateropulsão por mensurar os sintomas nas posturas a favor e contra a gravidade (BERGMANN et al., 2019; KOTER et al., 2017). Com intuito de compreendermos melhor esta sintomatologia em nossa população aplicamos ambas as escalas, SCP e BLS.

Santos-Pontelli et al. (2011) analisaram as estruturas encefálicas de 31 pacientes com lateropulsão decorrente de doenças neurológicas incluindo AVC, internados no mesmo centro onde ocorreram nossas avaliações, a UE-HCFMRP. Como em nossos achados, a maioria dos avaliados com AVC e lateropulsão eram do sexo masculino, com idade média um pouco maior que do estudo atual, 68,8 anos, 32% tinham sintomas de negligência, 72% presença de hemianopsia e a pontuação média da SCP

foi de aproximadamente 6 pontos. A classificação da gravidade dos sintomas de lateropulsão nestes pacientes foi de moderada a grave (SANTOS-PONTELLI et al., 2011b), diferentemente dos nossos achados em que a maioria dos participantes tiveram sintomas leves de lateropulsão, possivelmente em virtude dos nossos critérios de elegibilidade.

Em recente meta-análise Dai et al. (2022) identificaram em torno de 22 estudos com a média de idade dos participantes de 68,5 anos, sendo 42,6% do sexo feminino, avaliados na fase subaguda, em média 24 dias após o ictus. O grupo com presença de lateropulsão (9,4%) foi composto exclusivamente por participantes do sexo masculino. A ocorrência de lateropulsão esteve presente em 55,1% dos artigos analisados. A localização supratentorial da lesão encefálica identificou presença de 41% de lateropulsão, mas com maior predominância em pacientes com lesões infratentoriais chegando a 83,2% de inclinação ativa do corpo. Os pacientes com lateropulsão e lesão encefálica supratentorial foi de 7,8%. Não foram observados efeitos relacionados a dados demográficos como idade, sexo, localização geográfico, período da publicação ou mesmo qualidade metodológica (DAI et al., 2022). Houve diminuição da lateropulsão em virtude do tempo do AVC, na fase aguda foi de 52,8% para 37% na fase subaguda. Devido dificuldade no seguimento das reavaliações, não foi possível acompanharmos a evolução da lateropulsão na fase aguda em todos os pacientes de nossa amostra.

Apesar da amostra ser pequena, uma característica relevante foi a presença de inclinações da VVo no grupo *Tilters/Pushers* tanto para o lado contra- (44,4%) como ipsilateral (55,6%) à lesão encefálica. Em pacientes na fase subaguda, Dai et al. (2022) observaram inclinação ipsilateral à lesão em 12,9% dos pacientes classificados como *Tilters e Pushers*, enquanto Karnath et al. (2000) não encontraram distúrbio de VVo na amostra estudada (KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000) e Pérennou et al. (2008) descreveram alteração ipsilateral em 6% dos pacientes com lateropulsão (PERENNOU et al., 2008). A observação de desvios da VVo ipsilaterais à lesão encefálica indicam que o alinhamento corporal contralateral à lesão em pacientes com lateropulsão pode não estar sistematicamente associado à inclinação da VVo. Mais estudos investigando as três modalidades de percepção de verticalidade (VV, VP, VPr) com amostra representativa de pacientes com lateropulsão são necessários para

elucidar essa questão, assim como as áreas encefálicas relacionadas a cada percepção de verticalidade em pacientes com e sem lateropulsão.

Apesar da boa qualidade das pesquisas científicas, até o momento, faltam estudos multicêntricos com amplas características demográficas, clínicas, de funcionalidade em associação com lateropulsão e percepção de verticalidade. Descrições detalhadas contribuirão para melhor conhecimento epidemiológico, compreensão dos mecanismos inerentes, desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e implementação de programas de reabilitação dessa enorme parcela da população após AVC.

## 2.6. CONCLUSÕES

Pela primeira vez, foi realizada a avaliação da verticalidade visual a beira leito sistematizada com menos de sete dias da data do ictus em associação com a caracterização demográfica, etiológica e clínica de todas as variáveis estudadas. De forma específica, o presente estudo conduziu às seguintes conclusões:

1. A maioria dos pacientes após AVC apresentou distúrbio de VV, sendo que a estimativa de maior frequência relativa foi a VVi-mab, seguida da VVo e VVi-dp.
2. Na fase aguda após AVC, houve associação do sexo masculino e lesão em hemisfério direito com distúrbio de VVo e VVi-mab, negligência espacial com VVi-mab e VVi-dp, e lateropulsão com as três estimativas da VV. Na fase subaguda, a recuperação da VVi-dp foi associada à melhores funcionalidade e percepção espacial.
3. Os valores de *cutoff* em relação à funcionalidade foram determinados para a VVi-mab e VVi-dp na fase aguda e para VVi-mab na fase subaguda.
4. A estimativas VVi-mab e VVi-dp apresentaram relação com os desfechos funcionais, sendo a VVi-mab a estimativa de maior relevância.
5. Na fase subaguda, a maioria dos pacientes avaliados não recuperou do distúrbio de VVi-mab e VVi-dp, sendo observado resultado oposto para distúrbio de VVo.
6. Houve associação da VVi-mab com lateropulsão.
7. Os fatores preditivos aos 3 meses após AVC para VVo foram local de lesão, gravidade do AVC e negligência espacial; para VVi-mab foram local de lesão, gravidade do AVC e VVi-mab na fase aguda; e para VVi-dp foi negligência espacial.

### **3. PARTE II: SERIE DE CASOS**

#### **3.1. OBJETIVOS**

##### **3.1.1. OBJETIVO PRIMÁRIO**

- Investigar a viabilidade e a segurança do protocolo HD-ETCC aplicada sobre a JTP contralateral à lesão encefálica em pacientes com AVC isquêmico subagudo.

##### **3.1.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Analisar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição (HD-ETCC) aplicada sobre a JTP contralateral à lesão encefálica nas disfunções de VV em pacientes com AVC isquêmico subagudo.
- Analisar os efeitos da HD-ETCC aplicada sobre a JTP contralateral à lesão encefálica nas disfunções de percepção espacial em pacientes com AVC isquêmico subagudo.

## **3.2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.2.1. CASUÍSTICA**

Este foi um estudo preliminar de uma série de dois casos, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCFMRP-USP, número do processo 09485212.7.0000.5440 (Anexo A). Realizado conforme as normas nº 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde. Aos pacientes elegíveis para a pesquisa e/ou aos responsáveis foram realizadas as explicações dos objetivos, bem como, dos procedimentos a serem desenvolvidos. Assim, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo participante e/ou pelo responsável legal precedente a inclusão no estudo (Apêndice A).

### **3.2.2. SELEÇÃO DA AMOSTRA**

A partir do estudo de coorte prospectivo, por meio do banco de dados do REPVV composto por pacientes admitidos na UE HCFMRP, descrito no estudo anterior (Parte I), foram selecionados e recrutados os pacientes com diagnóstico de primeiro AVC isquêmico subcortical subagudo em hemisfério cerebral direito, confirmados por exame de neuroimagem, que apresentaram déficit de inclinação da VVi-mab maior que 2 graus durante a avaliação inicial na UE e mantiveram a inclinação um mês após a data do ictus.

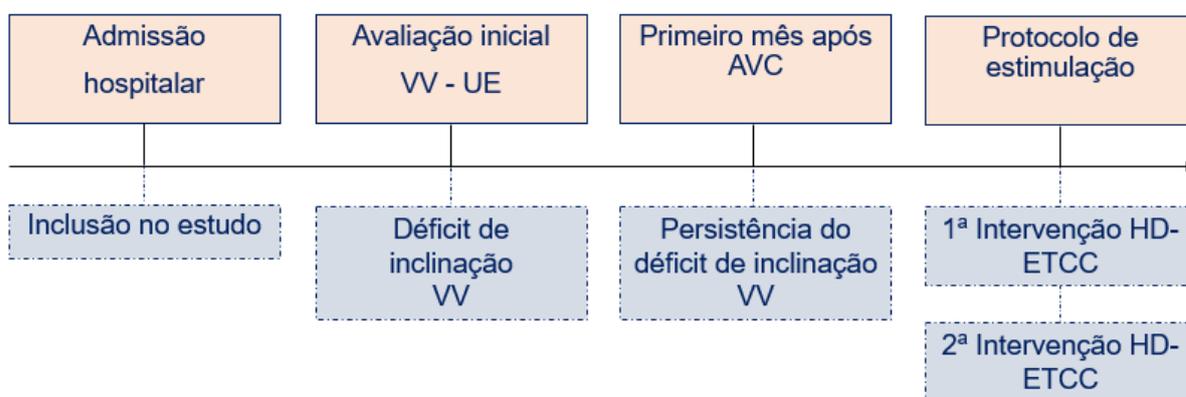
Não entraram para a seleção pacientes com histórico prévio de AVC isquêmico ou hemorrágico; presença de distúrbios e/ou comprometimentos neurológicos e/ou psiquiátricos, inclusive TCE e enxaqueca; déficit cognitivo rastreado pelo MEEM com pontuação menor que 13 para analfabetos, menor que 18 para indivíduos com baixa escolaridade e menor que 26 para escolarizados; déficit visual e/ou ausência de lentes corretivas; comprometimento do nível de consciência; afasia de compreensão e/ou global; doença sistêmica grave associada; antecedente de distúrbio vestibular; indivíduos com qualquer metal na cavidade craniana; lesões na área de colocação do eletrodo, bem como, cirurgia prévia no crânio, nos olhos ou cirurgia descompressiva;

uso de marca passo; uso de medicações que interfiram na excitabilidade cortical e/ou uso de drogas ilícitas; problemas ortopédicos com déficits posturais e/ou de equilíbrio; possibilidade e/ou gestação atual; outros quadros clínicos sem confirmação de diagnóstico de AVC; diagnóstico de malformação arteriovenosa, aneurisma cerebral, neoplasia craniana; submetidos à intervenção com neuromodulação transcraniana não-invasiva no primeiro mês após AVC; não aceitar em participar do estudo e/ou não assinarem o TCLE de acordo com o comitê de ética do HCFMRP-USP.

### 3.2.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes que apresentaram déficits de inclinação da VV  $\geq 2,0^\circ$  (FRIEDMANN, 1970; KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015) durante avaliação inicial na UE, foram reavaliados com um mês após o AVC. Os dois primeiros pacientes que mantiveram os déficits de inclinação da VV foram convidados a participar do protocolo de tratamento com o HD-ETCC. A reavaliação bem como as coletas ocorreram em datas agendadas no ADN (Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do HC-FMRP-USP). As etapas do estudo foram ilustradas no diagrama esquemático, mostrando a visão geral da concepção do estudo (Figura 22).

Figura 22 - Diagrama esquemático do estudo II - etapas das coleta de dados



Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: AVC: Acidente Vascular Cerebral; HD-ETCC: Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição; UE: Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto; VV: percepção de verticalidade visual.

### 3.2.3.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

As informações foram coletadas por meio de uma ficha de avaliação própria do estudo (Apêndice C). Os participantes do estudo passaram por uma triagem sistemática otoneurológica com intuito de confirmar a ausência de distúrbios vestibular, além do rastreio de déficits da função cognitiva por meio do MEEM, escala de gravidade do AVC do NIHSS e BIT para negligência visuoespacial. Neste estudo utilizamos todas as provas convencionais do BIT, incluindo também o item Representação da Figura. Por isso, a pontuação máxima considerada no teste foi de 146 pontos e nota de corte para classificação da NEU foi abaixo de 129 pontos. A descrição detalhada de todos os testes e avaliações encontra-se na sessão metodológica da parte I - Estudo Coorte Prospectivo. Observa-se que a investigação otoneurológica em nível ambulatorial teve maior sistematização e estabilidade dos participantes e, portanto, resultados podem ser considerados mais sensíveis.

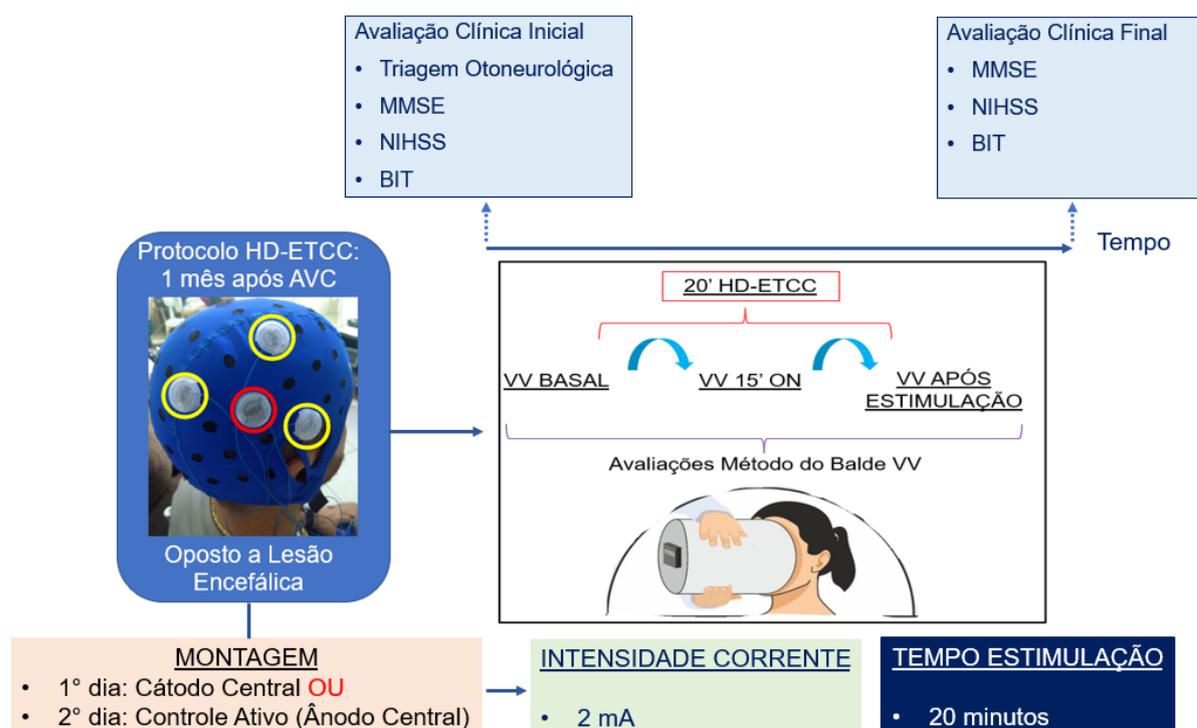
### 3.2.3.2. AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DE VERTICALIDADE VISUAL

A VV foi avaliada por meio do método do balde. O teste foi aplicado com os pacientes sentados mantendo alinhamento de tronco e cabeça. Para a aplicação do método do balde foi usado um balde com a superfície externa na cor preta, isolando completamente a parte interna de qualquer referência exterior. Dentro do balde o fundo branco continha uma linha vertical na cor preta, com as seguintes dimensões: 13 cm de comprimento por 2 cm de largura. A dimensão do diâmetro da circunferência do balde era de 22 cm<sup>2</sup>. A calibração do inclinômetro digital foi realizada sistematicamente, com intuito de garantir o alinhamento preciso dos valores em graus da VV. O modelo da avaliação do método do balde está demonstrado conforme Figura 3 localizada na parte I - Estudo Coorte Prospectivo.

Inicialmente ao exame da VV ocorreram 6 tentativas de treinamento da tarefa. A partir disso, foram realizados 6 inclinações aleatórias pelo examinador, sendo 3 movimentos para o lado direito (sentido horário), simbolizado pelo sinal positivo e 3 para o lado esquerdo (sentido anti-horário), representado pelo sinal negativo em relação ao indivíduo examinado (PISCICELLI et al., 2015b). O investigador realizava inclinações angulares que oscilavam entre 5° a 35° e os voluntários, por meio de

informações verbais, orientavam os investigadores a realizarem os ajustes angulares até quando acreditavam que a linha vertical estava reta em relação ao eixo gravitacional. As medidas da VV foram obtidas em graus e estimadas (VV<sub>o</sub>) e da (VV<sub>i-mab</sub>) (DAI et al., 2021a). Os valores da média de orientação foram estimados com base no sentido da inclinação, levando em conta os sinais positivos à direita e/ou negativos à esquerda, ou seja, a média de orientação sinalizou o lado preferencial da inclinação. Por outro lado, a média de incerteza foi calculado desconsiderando o lado da inclinação, atentando somente a medida do julgamento da VV. Antes, durante e ao final da rampa de descida após a aplicação da corrente elétrica as avaliações do erro da verticalidade visual foram medidas. Os momentos de avaliação da VV foram: medida basal (antes da rampa de subida da corrente elétrica), durante a estimulação (15 minutos) e imediatamente após a estimulação (após a rampa de descida da corrente elétrica). BIT foi avaliada antes e 30 minutos após a estimulação. O protocolo de estimulação HD-ETCC está ilustrado na Figura 23.

Figura 23 - Esquema do protocolo de avaliação do estudo



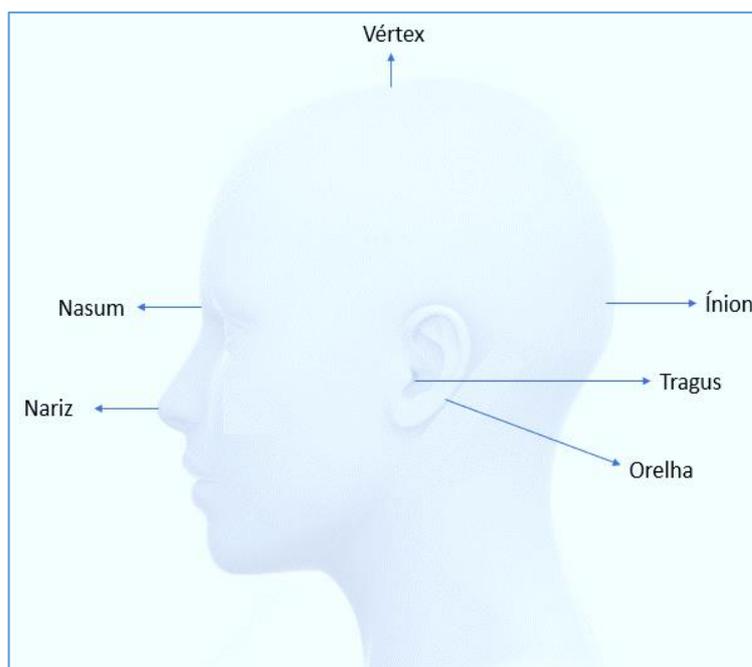
Fonte: Elaborado pela autora e adaptado de acervo pessoal, 2021.

Notas: Figura esquemática com o protocolo de aplicação da corrente (montagem), intensidade e tempo de aplicação da corrente elétrica, avaliação desfechos clínicos e da VV. AVC: Acidente Vascular Cerebral; BIT: *Escala de Behaviour Inattention Tests*; HD-ETCC: Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição; MMSE: Minixame do Estado Mental; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; VV: percepção de verticalidade visual.

### 3.2.3.3. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO

O HD-ETCC foi aplicado utilizando uma configuração de eletrodos 3x1 (um eletrodo anódico ou catódico central e três periféricos com polaridade oposta à do eletrodo central). As marcações das regiões cerebrais basearam as medidas do sistema internacional 10-20 do eletroencefalograma (EGG) (HERWIG; SATRAPI; SCHÖNFELDT-LECUONA, 2003). Os eletrodos foram posicionados na cabeça do indivíduo seguindo as referências anatômicas de craniometria (Figura 24). As medidas foram tomadas em centimétricos, por meio de uma fita métrica. A medida do vértex foi formada pela intersecção dos valores ântero-posterior (nasum-ínion) e látero-lateral (tragus direito-tragus esquerdo). Com a medida do vértex determinada foi concebida a identificação das áreas C3 e C4, estes locais são 20% da distância entre os lobos esquerdo ou direito e o vértex. A mensuração realizada foi suficiente para estabelecer a área alvo do eletrodo central do protocolo empregado, correspondendo a junção temporoparietal (JTP) de ambos os hemisférios cerebrais.

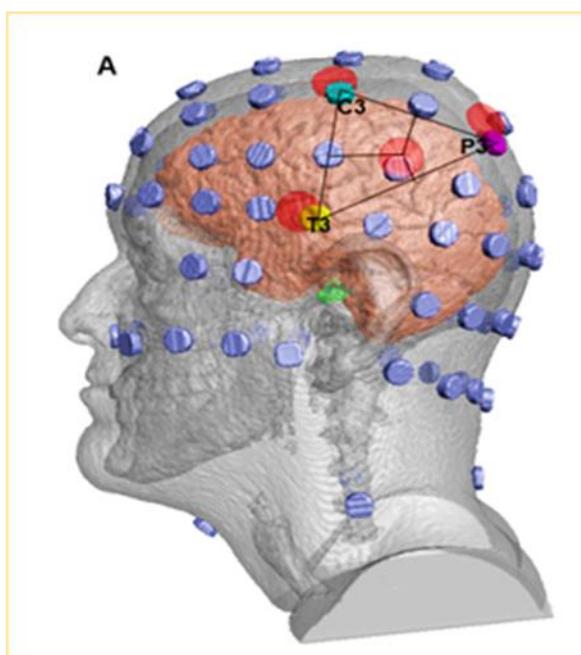
Figura 24 - Referências anatômicas usadas para a colocação dos eletrodos HD-ETCC



Fonte: Elaborado pela autora e adaptado de acervo pessoal, 2018.

Estabeleceu-se como referência da aplicação da estimulação elétrica o hemisfério oposto a lesão encefálica. O eletrodo central foi posicionado do lado esquerdo, no circuncentro das coordenadas do EEG C3, T3 e P3 e os eletrodos periféricos localizados sobre P3, C3 e T7. A Figura 25 ilustra o posicionamento dos eletrodos de HD-ETCC configuração 3x1.

Figura 25 – Imagem esquemática da posição dos eletrodos HD-ETCC

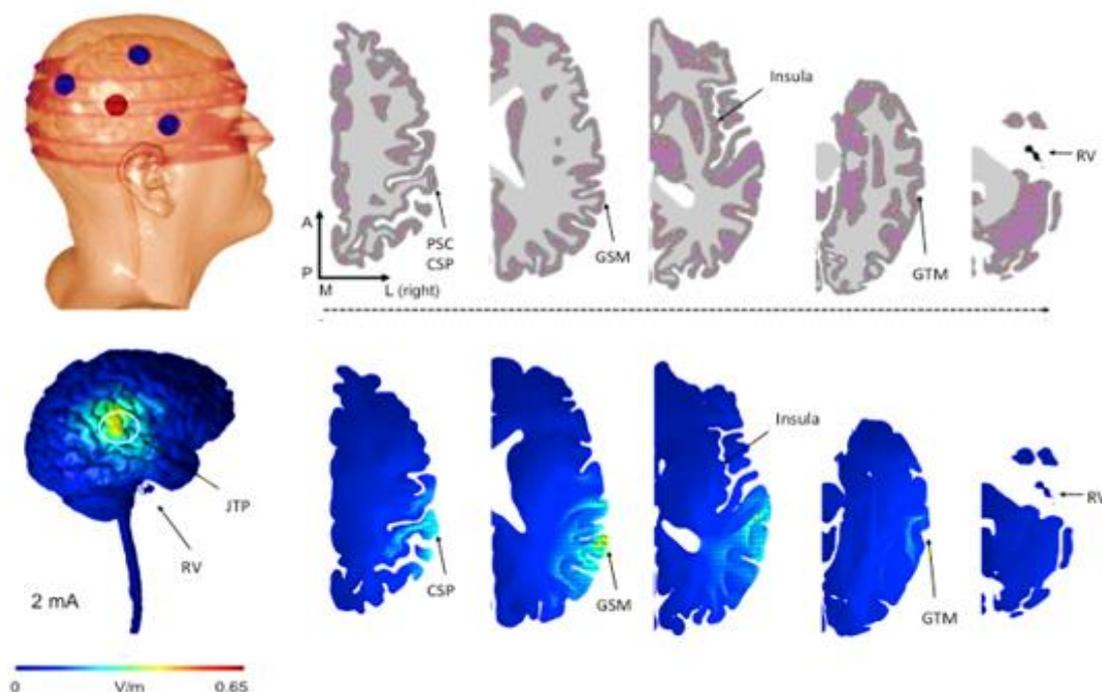


Fonte: Elaborada pelos colaboradores Dr. Marom Bikson e Dr. Dennis Truong, 2017.

Notas: Posição dos eletrodos de HD-ETCC representados por círculos na cor laranja translúcida. [A] No hemisfério esquerdo o eletrodo central foi posicionado no circuncentro das coordenadas do EEG do lado esquerdo: C3 (representada na cor verde), T3 (representada na cor amarela) e P3 (representada na cor rosa).

A comprovação destas demarcações ocorreram previamente por nossa equipe mediante modelagem computacional da corrente elétrica, montagem HD-ETCC com eletrodo central sobre a JTP e 3 eletrodos periféricos (SANTOS et al., 2018) (Figura 26).

Figura 26 – Modelagem da corrente elétrica montagem HD-ETCC eletrodo central sobre a JTP direita



Fonte: Adaptado de Dr. Bikson e Dr. Truong, 2017 (Santos et al., 2018).

Notas: Modelo representativo da modelagem da corrente elétrica da montagem de HD-ETCC com eletrodo central sobre região de junção temporoparietal em hemisfério cerebral direito. Intensidades de corrente elétrica de 2 mA. JTP: Junção Temporoparietal; RV: receptores vestibulares; CSP: Córtex Somatossensorial Primário; GSM: Giro Supramarginal; GTM: Giro Temporal Médio.

O aparelho utilizado para gerar a corrente elétrica foi um estimulador de corrente contínua 1x1 e a distribuição da corrente ocorreu por meio de um aparelho de ETCC de alta definição 4x1 através de 3 eletrodos em formato anel de Ag/AgCl e gel condutor de corrente elétrica específico para HD-ETCC. Todos os dispositivos empregados foram da marca Soterix Medical®, NY-USA (Figura 27). O protocolo de estimulação foi composto pelas condições de HD-ETCC: cátodo central e controle ativo, no modo ânodo central. Baseados em pesquisa recente, a “intervenção controle ativo” empregou uma polaridade oposta a “intervenção teste” (FONTENEAU et al., 2019) com manutenção da intensidade da corrente elétrica e do tempo de intervenção do tratamento. A intervenção teste (cátodo central) foi aplicada seguida da intervenção controle ativo com intervalo mínimo de 72 horas.

Figura 27 – Equipamento HD-ETCC utilizado no estudo



Fonte: Adaptado de (<https://soterixmedical.com/4x1.php>), 2021.

Notas: A: Suporte do eletrodo em formato de copo; B: Eletrodos condutores da corrente elétrica; C: Aparelho HD-ETCC. Todos os dispositivos usados foram da marca Soterix Medical®.

A corrente elétrica utilizada no estudo teve intensidade de 2mA, durante tempo de 20 minutos ininterruptos. O estudo foi baseado na modelagem do fluxo de corrente elétrica induzida pelo HD-ETCC de nossos estudos prévios (SANTOS et al., 2018), realizada pelos colaboradores Prof. Dr. Marom Bikson e Dr. Dennis Truong. Os modelos computacionais de alta resolução possuem a finalidade de definir e verificar a distribuição da corrente elétrica no encéfalo, essencial para a interpretação adequada das estruturas envolvidas na resposta observada para os estudos de neuromodulação (EDWARDS et al., 2013). O estudo seguiu todas as condutas de segurança (BIKSON; DATTA; ELWASSIF, 2009) e forneceu riscos mínimos à saúde (DASILVA et al., 2011). A regra de suspensão da intervenção foi determinada antes do início dos testes. Ficou estabelecido que o estudo seria interrompido caso houvesse algum efeito adverso grave relacionado ao protocolo de estimulação. Foi dada cautela específica à ocorrência de uma convulsão ou lesão do couro cabeludo no local dos eletrodos.

Foram utilizadas análises descritiva e gráfica dos dados para a interpretação dos resultados.

### 3.3. RELATO DE CASOS

#### 3.3.1. CASO 1

Denominada de P1, paciente do sexo feminino, 50 anos de idade, casada, destra, grau de escolaridade até o 2º ano nível fundamental e renda familiar classificada em classe média baixa. Paciente com história de doença prévia de pressão arterial sistêmica e diabetes. Sem histórico prévio de vestibulopatia. Apresentou primeiro AVC isquêmico na região insular em hemisfério cerebral direito (Figura 30; imagem em azul). Quadro clínico associado ao AVC de dissecção da artéria carótida interna e oclusão de artéria cerebral média (ACM1). Na fase aguda, apresentou os sinais de negligência espacial unilateral (NEU) com pontuação de 31 na escala do BIT, hemiparesia no membro superior esquerdo e hemiplegia no membro inferior esquerdo, sem sinais de lateropulsão. Na Tabela 11 constam as medidas da VV e os dados das escalas funcionais da avaliação inicial realizadas na UE-HCFMRP-USP, fase aguda. A P1 não recebeu intervenção de reabilitação até o final do estudo intervencionista ocorrido em um mês após o AVC.

Tabela 11 - Dados da avaliação na fase aguda após AVC

	VVi-mab	VVo	BIT	NIHSS	Sinais de NEU
P1	5,7°	-4,7°	31	10	SIM
P2	4,1°	-1°	115	3	SIM

Fonte: Elaborada pela autora.

Notas: BIT: *Behaviour Inattention Tests*; NEU: Negligência espacial unilateral; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; VVi-mab: verticalidade visual média dos valores absolutos; VVo: verticalidade visual média dos valores reais.

### 3.3.2. CASO 2

Denominada de P2, participante do sexo feminino, 71 anos de idade, viúva, destra, sem nenhum grau de escolaridade e renda familiar classificada em classe média baixa. Paciente tinha antecedentes de pressão arterial sistêmica, diabetes, doença cardíaca e câncer de pele tratado. Sem histórico de vestibulopatia. Também teve o primeiro AVC isquêmico na região insular em hemisfério cerebral direito, hipodensidade em território distal de M2 (ACM2), classificação clínica de Bamford como síndromes Lacunares (LACS) (Figura 30; imagem em vermelho). Apresentava sinal de negligência espacial unilateral (NEU) com pontuação de 135 na escala do BIT. Ausência de déficits funcionais e lateropulsão. A paciente não recebeu tratamento terapêutico de reabilitação até o final do presente estudo. As medidas da VV e dados das escalas funcionais da avaliação inicial na UE da paciente estão detalhados na Tabela 11.

### 3.3.3. RESULTADOS

Os dados da evolução das escalas clínicas MEEM, NIHSS, Escala Visual Analógica (EVA) para desconforto em relação à HD-ETCC e as medidas do BIT antes e 30 minutos da aplicação do protocolo de HD-ETCC para cada paciente nas duas condições de estimulação estão descritos na Tabela 12. O 1º protocolo de estimulação (cátodo central) em ambas as pacientes sugeriu indícios de melhora no BIT maiores do que o 2º protocolo (controle ativo). As diferenças das medidas dos valores da VVo (Tabela 13) e da VVi-mab (Tabela 14) foram descritos ao longo do tempo de avaliação.

Tabela 12 - Escores escalas clínicas basais do tratamento HD-ETCC

Paciente	1º protocolo HD-ETCC Cátodo-Central					2º protocolo HD-ETCC Controle Ativo ( Ânodo-Central)				
	MEEM	NIHSS	BIT Basal	BIT Após 30' Off	EVA	MEEM	NIHSS	BIT Basal	BIT Após 30' Off	EVA
P1	19	7	79	85	1	22	7	75	67	2
P2	22	2	136	140	3	21	1	141	143	7

Fonte: Elaborada pela autora.

Notas: BIT: *Behaviour Inattention Tests*; EVA: Escala Visual Analógica; HD-ETCC: Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição; MEEM: Miniexame do Estado Mental; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Tabela 13 - Dados das medidas de VV valores de orientação para cada condição de polaridade HD-ETCC

Paciente	1º protocolo HD-ETCC Cátodo-Central					2º protocolo HD-ETCC Controle Ativo (Ânodo-Central)				
	Verticalidade Visual (VVo)									
	Basal	15' On	Diferença $\Delta_1$	Após Off	Diferença $\Delta_2$	Basal	15' On	Diferença $\Delta_1$	Após Off	Diferença $\Delta_2$
P1	-4,65	-4,61	0,04 (0,9%)	-3,11	1,54 (33,1%)	-3,89	-0,55	3,33 (85,6%)	-5,60	-1,71 (30,5%)
P2	-2,60	-3,08	-0,48 (15,6%)	-0,94	1,66 (63,9%)	-3,95	-3,33	0,62 (15,7%)	-2,90	1,05 (26,6%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: VV: Verticalidade visual; VVo: VVo: verticalidade visual média do valor de orientação em graus;  $\Delta_1$ : diferença entre medida basal e 15' online, valor em grau e percentual;  $\Delta_2$ : diferença entre medida basal e após estimulação, valor em grau e percentual.

Tabela 14 - Dados das medidas de VV valores de incerteza para cada condição de polaridade HD-ETCC

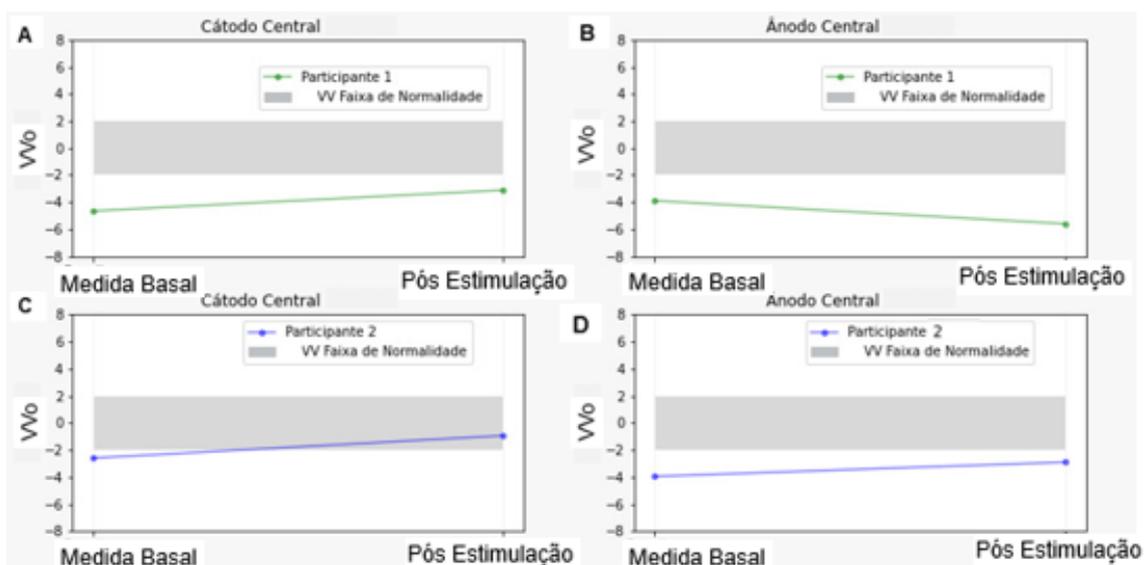
Paciente	1º protocolo HD-ETCC Cátodo-Central					2º protocolo HD-ETCC Controle Ativo (Ânodo-Central)				
	Verticalidade Visual (VVi-mab)									
	Basal	15' On	Diferença $\Delta_1$	Após Off	Diferença $\Delta_2$	Basal	15' On	Diferença $\Delta_1$	Após Off	Diferença $\Delta_2$
P1	5,61	5,67	0,06 (1,1%)	5,71	0,10 (1,8%)	4,11	0,79	-3,32 (80,8%)	5,60	1,49 (26,6%)
P2	2,60	3,08	0,48 (15,6%)	1,05	-1,55 (59,6%)	3,95	3,33	-0,62 (15,7%)	2,90	-1,05 (26,6%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: VV: Verticalidade visual; VVi-mab: verticalidade visual média absoluta do valor de incerteza em graus;  $\Delta_1$ : diferença entre medida basal e 15' online, valor em grau e percentual;  $\Delta_2$ : diferença entre medida basal e após estimulação, valor em grau e percentual.

Os efeitos da estimulação foram traçados considerando os dados avaliados no tempo inicial e após a aplicação da corrente elétrica considerando a faixa de normalidade de  $\pm 2^\circ$  para  $VVo$  (Figura 28) e de  $2^\circ$  para a  $VVi\text{-mab}$  (Figura 29), para cada uma das pacientes nas duas condições. A paciente 1 mostrou maiores desvios de inclinações.

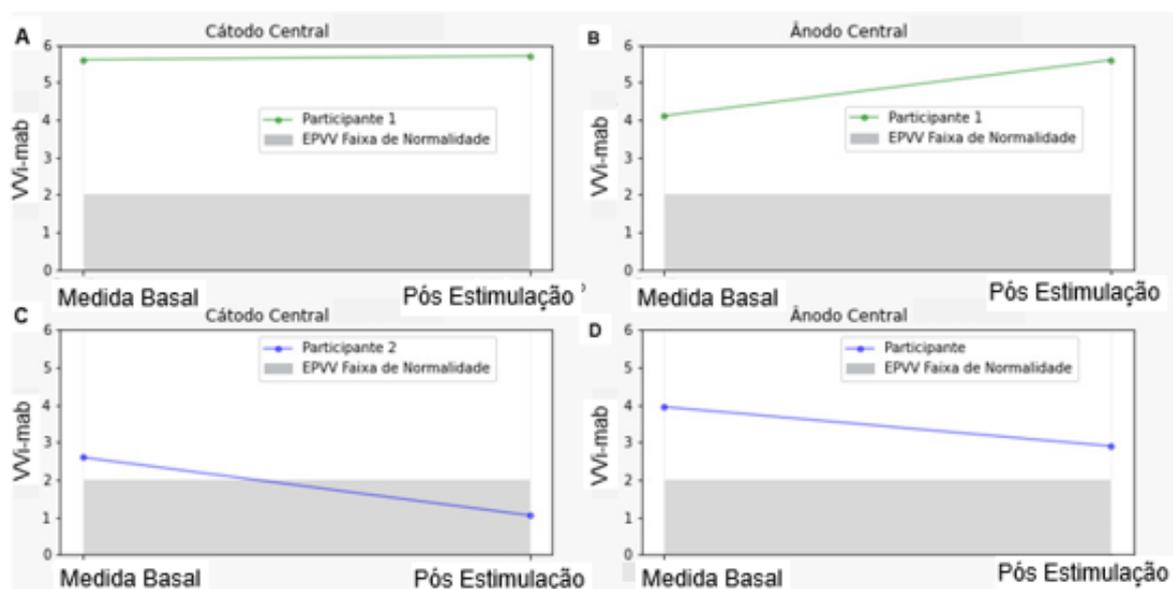
Figura 28 - Gráficos dos efeitos da VV de orientação durante as condições cátodo HD-ETCC



Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: Gráficos dos efeitos HD-ETCC [A, B] Paciente 1 - verticalidade visual média dos valores reais ( $VVo$ ) e polaridades Cátodo central e Ânodo central. [C, D] Paciente 2 - verticalidade visual média dos valores reais ( $VVo$ ) e polaridades Cátodo central e Ânodo central.

Figura 29 - Gráficos dos efeitos da VV de incerteza durante as condições cátodo HD-ETCC



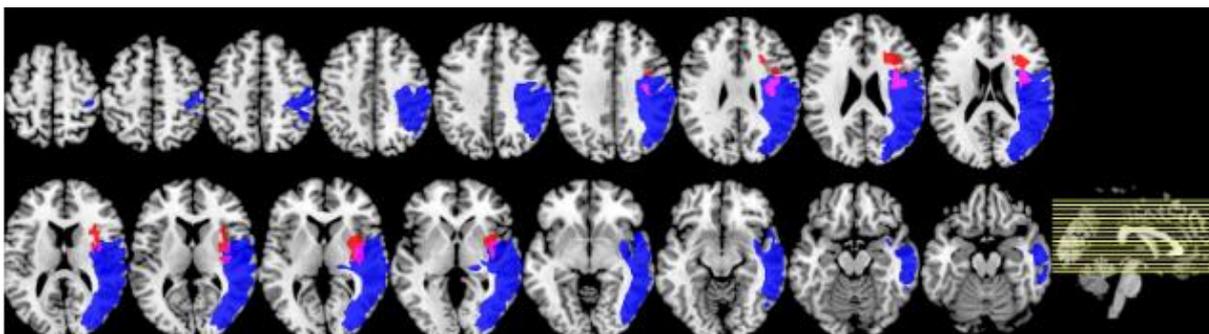
Fonte: Elaborado pela autora.

Notas: Gráficos dos efeitos HD-ETCC [A, B] Paciente 1 - verticalidade visual média dos valores absolutos ( $VVi\text{-mab}$ ) e polaridades Cátodo central e Ânodo central. [C, D] Paciente 2 - verticalidade visual média dos valores absolutos ( $VVi\text{-mab}$ ) e polaridades Cátodo central e Ânodo central.

As neuroimagens foram delineadas com intuito de melhor elucidação do estudo da série de dois casos (Figura 30). As lesões do paciente P1 (azul) e P2 (vermelho) foram manualmente segmentadas nas imagens axiais de RM, no espaço nativo do sujeito. As imagens foram sobrepostas no MRICron ([www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron](http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron)) após normalização espacial com o *Clinical Toolbox* (RORDEN et al., 2012) no SPM12 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), o qual fornece template específico por idade no espaço padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*).

O volume de lesão de P1 foi de 150.84 centímetros cúbicos (número de voxels: 1.206.698) e de P2 foi de 12.48 centímetros cúbicos (número de voxels: 99.821). O córtex insular compõe uma grande parte do local de sobreposição (violeta) entre as duas máscaras de lesão.

Figura 30 – Neuroimagens para caracterização das lesões encefálicas



Fonte: Elaborado pelo pesquisador Ms. Luan Aguiar (2023).

Notas: Azul: representação das áreas de lesão encefálica paciente P1; Vermelho: representação das áreas de lesão encefálica paciente P2; Violeta: Sobreposição das áreas de lesão.

### 3.4. **DISCUSSÃO**

Este relato de uma série de dois casos avaliou os efeitos da HD-ETCC no tratamento da alteração de percepção de verticalidade visual de duas pacientes após AVC com lesão encefálica em região de ínsula em hemisfério cerebral direito, na fase subaguda. A presente investigação é única, até o momento, no âmbito da neuromodulação que propôs um modelo de tratamento para erros da VV. Os resultados obtidos reafirmaram de modo geral, nossas principais hipóteses de manipulação da VV, iniciadas previamente em estudos dose-resposta deste protocolo de intervenção com indivíduos saudáveis. Nas duas séries de caso, se observou uma ação do protocolo de estimulação sobre a JTP contralateral a lesão encefálica, havendo modificações na inclinação da VV e na manutenção de sua função a longo do tempo.

Há menos de uma década, as referências da aplicação da estimulação cerebral não invasiva como mecanismo de interferir na percepção de verticalidade visual foram iniciadas (KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015; SANTOS-PONTELLI et al., 2016; SANTOS et al., 2018). O comprometimento funcional em virtude dos erros de verticalidade justifica a investigação de novas estratégias terapêuticas, principalmente em pacientes após AVC pela enorme frequência e impactos pessoal, familiar, econômico e social (MOLINA et al., 2019). Os pacientes acometidos pelo AVC apresentam mais frequente e grave distúrbio de VV com conseqüente maior vulnerabilidade a quedas do que pacientes com outras doenças de causas neurológicas (CHO; LEE, 2013; DAI et al., 2021a).

No nosso estudo, as idades das participantes refletem a epidemiologia de outros estudos realizados sobre AVC e VV no mundo, com média de idade variando de 45 a 75 anos (BARBIERI et al., 2008; BARRA et al., 2010; BONAN et al., 2006a, 2006b, 2007; JOHANNSEN; FRUHMANN BERGER; KARNATH, 2006b; SAJ et al., 2005; SNOWDON; SCOTT, 2005; UTZ et al., 2011). Ademais, as comorbidades do AVC observadas nos dois casos corroboram com os principais fatores de risco para o AVC, como idade, hipertensão arterial, sexo

masculino, tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, fibrilação atrial, estenose de carótida e histórico familiar (ARSAVA et al., 2017; RODGERS et al., 2004).

O único estudo com EMT aplicada à VV foi conduzido por Kheradmand et al., em 2015. Os autores aplicaram protocolo de EMT com theta-burst contínuo sobre a JTP (giro supramarginal) em 8 indivíduos saudáveis com dominância manual a direita, observaram aumento do efeito A com inclinação da VVo e comprovaram a participação da JTP na VV por estimulação transcraniana não-invasiva pela primeira vez (KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015). A utilização de metodologia da VV com inclinação de cabeça faz com que o sistema de verticalidade visual esteja mais sensível e suscetível a alterações a fim de identificar o envolvimento das áreas corticais testadas pelos autores (KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015). Uma vez que as atividades de vida diária são realizadas com a cabeça e corpo alinhados ao eixo gravitacional, é coerente desenvolver protocolos de tratamento que considerem a VV com posicionamento de cabeça e corpo na vertical.

A utilização da ETCC com intuito de modular a excitabilidade cortical foi inicialmente descrita por Nitsche e Paulus (2000) (NITSCHKE; PAULUS, 2000). A aplicabilidade da neuromodulação por corrente contínua como recurso terapêutico na população com distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos é ampla, segue em crescimento por auxiliar na melhora clínica e na recuperação funcional de grande parte da população (FREGNI et al., 2021). Nesse contexto, a construção do modelo do protocolo de estimulação usado no presente estudo foi iniciada por nosso grupo de pesquisa, em 2014, com a utilização da ETCC convencional com montagem bipolar bilateral nas condições 1) eletrodo catódico em hemisfério direito e anódico em esquerdo, 2) eletrodo catódico em hemisfério esquerdo e anódico em direito; e 3) controle placebo. A intensidade da corrente elétrica aplicada foi de 2mA durante 20 minutos, com amostra composta por 10 indivíduos saudáveis. A localização dos eletrodos se deu bilateralmente sobre a JTP (montagem). A técnica evidenciou efeitos discretos com inclinação da VV (avaliada com cabeça e corpo alinhados na vertical) na direção oposta ao lado do eletrodo catódico (SANTOS-PONTELLI et al., 2016).

Baseado nestes primeiros achados, Santos et al. (2018) deram seguimento nas investigações conduzindo uma série de ensaios randomizados e controlados

com desenho dose-resposta com protocolo de ETCC de alta definição (HD-ETCC) sobre a JTP em hemisfério direito. Os resultados avaliados antes, durante e após a estimulação foram: a verticalidade visual, sinais elétricos das ondas gama na eletroencefalografia (EEG) e o controle postural. Dentre as intensidades (1, 2 e 3mA) e condições de polaridade (cátodo central, ânodo central e placebo) avaliadas, os autores verificam efeitos superiores no modo cátodo central com intensidade de 2mA. As respostas foram prolongadas e duradouras com o aparelho de alta definição, principalmente na alteração da verticalidade visual (SANTOS et al., 2018).

Os efeitos induzidos pelo protocolo de HD-ETCC descrito acima no controle postural foram comprovados por meio de inovadora análise não linear de séries temporais com foco na força de reação ao solo (FAVORETTO et al., 2022). Adultos jovens saudáveis (n = 22) foram submetidos ao protocolo validado e explicado por Santos et al. (2018) aplicado sobre a região da JTP. Por meio de análise de séries temporais da entropia de transferência de carga de peso, os autores compararam os efeitos dose-resposta na troca de informação entre as plataformas de força que estavam sobre cada membro inferior do indivíduo em posição ortostática. A investigação constatou a influência dinâmica da estimulação elétrica de alta definição na entropia durante a avaliação da posturografia, assegurando a ação do HD-ETCC na JTP do hemisfério cerebral direito com a polaridade cátodo central sobre o controle postural. O peso corporal foi deslocado para o mesmo lado da estimulação cerebral. Os mecanismos neurofisiológicos explicados pelas medidas da entropia asseguraram ser um protocolo potencialmente apto para a reabilitação de pacientes com desequilíbrios posturais após AVC (FAVORETTO et al., 2022).

Stefano et al. (2022) utilizaram o mesmo protocolo de estimulação transcraniana não-invasiva de Santos et al. (2018) e Favoretto et al (2022) em 11 adultos jovens saudáveis, 6 participantes do sexo feminino. Foram mensuradas as velocidades do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média (VFSC-ACM) de forma discreta em diversos tempos de avaliação (antes, durante e após HD-ETCC) para verificar os efeitos nos dois hemisférios encefálicos concomitantemente. Os autores concluíram ausência de reação vascular durante o uso da HD-ETCC, confirmando a segurança do protocolo em estudo

(STEFANO et al., 2022). Levantamos a hipótese que investigação futura com análise de dados contínuos de doppler transcraniano pode desvendar efeitos sensíveis da HD-ETCC na VFSC-ACM ainda não identificados.

Rimoli et al. (2021) reproduziram o mesmo protocolo HD-ETCC empregando a montagem cátodo central sobre a JTP em hemisfério cerebral direito (intervenção controle ativa) e hemisfério esquerdo (intervenção teste) em 40 indivíduos saudáveis, com intensidade de 2mA por 20 minutos. Houve evidente indução de inclinação da VVo para o lado contralateral ao hemisfério encefálico estimulado e aumento significativo da VVi-mab. A ação da HD-ETCC na JTP permitiu respostas da VV duradouras e consistentes quando aplicada em hemisfério direito e esquerdo, comprovando potencial para tratamento de pacientes com lesão encefálica em hemisfério direito e esquerdo. A maior e mais duradoura resposta em decorrência da HD-ETCC sobre JTP direita proveu evidencia, pela primeira vez, da dominância hemisférica direita para VV através de estimulação transcraniana não-invasiva (RIMOLI, BRUNNA P., 2023; RIMOLI, 2021).

Nessa série de dois casos, utilizando o protocolo HD-ETCC validado anteriormente para pessoas saudáveis, provamos a segurança e o princípio de que a HD-ETCC administrada em pacientes com AVC subagudo pode promover melhora do distúrbio de VV de forma inédita. Após a montagem cátodo-central, houve melhora tanto da VVo quanto VVi-mab nas duas pacientes. Assim como nos indivíduos saudáveis, a HD-ETCC provocou alteração de VVo na direção oposta à estimulação. Esse efeito ocorreu de forma tônica (constante) o que justifica a melhora também da VVi-mab com diminuição da variabilidade de resposta (percepção). A hipótese neurofisiológica é que a HD-ETCC com cátodo-central diminuiria a excitabilidade cortical da área contralateral à lesão provocando um reequilíbrio entre as regiões homólogas da JTP e, conseqüentemente, o alinhamento da percepção vertical (EDWARDS; FREGNI, 2008).

De forma inesperada, uma paciente com menor e menos grave lesão encefálica apresentou melhora da VV também após a montagem ânodo-central. Alguns autores defendem a hipótese de que o aumento da excitabilidade cortical contralateral à lesão encefálica poderia ampliar a capacidade dessa área cortical

para a função almejada e, assim, compensar o déficit observado (BIKSON et al., 2012, 2018). O tamanho da lesão encefálica (150.84 centímetros cúbicos), a gravidade clínica e o nível de comprometimento funcional podem ter influenciado nas diferentes respostas das polaridades entre as pacientes.

Ao avaliarmos a escala BIT antes e após a HD-ETCC, observamos melhora na pontuação nas duas pacientes após montagem ânodo-central. Além disso, o protocolo usado indicou melhora nos resultados da pontuação na escala do NIHSS, o que sugere ser promissor também para ganhos funcionais. De acordo com recente revisão sistemática, ainda não havia estudo utilizando HD-ETCC para investigar efeitos na negligência espacial (GONZÁLEZ-RODRIGUEZ et al., 2022). Em estudo com ETCC convencional, Yi et al. (2016) indicaram efeitos benéficos do eletrodo ânodo sobre o córtex parietal posterior direito em pacientes pós AVC e síndrome de negligência visuoespacial esquerda sem melhora funcional (YI et al., 2016). Em contrapartida, Koo e colaboradores (2018) obtiveram ganhos da função motora, bem como, benefícios nas tarefas do dia a dia com a aplicação do ETCC polaridade anódica sobre córtex somatossensorial primário para reabilitação de déficits sensoriais na fase subagudo de 24 pacientes depois do acidente vascular encefálico (KOO; JANG; KIM, 2018).

Em estudo multicêntrico, da Silva et al. (2022), examinaram os efeitos da neuroreabilitação logo após aplicação da ETCC convencional. O estudo piloto, randomizado e duplo-cego, foi conduzido em 3 diferentes centros de reabilitação em 46 pacientes com primeiro AVC em hemisfério cerebral direito e sinais clínicos de NEU a esquerda (incluindo o HD-ETCC com nosso grupo de pesquisa). O protocolo da eletroestimulação foi aplicado em 15 sessões seguidas de 1mA por 20 minutos, com frequência semanal de 2 vezes e montagens: estimulação anódica na região parietal a direita e cátodo em área supraorbital a esquerda (A-tDCS), estimulação catódica na região parietal a direita e ânodo em área supraorbital a esquerda (C-tDCS) e controle modalidade placebo denominado *sham* (S-tDCS). Os desfechos funcionais evidenciaram diminuição do score do BIT com o modo A-tDCS, porém entre as montagens não houve diferença estatisticamente significativa. Os resultados mostraram-se promissores com a associação entre a neuromodulação cerebral e a fisioterapia

na redução dos sintomas da negligência espacial unilateral pós acidentes neurovasculares (DA SILVA et al., 2022).

As pacientes da série de dois casos foram submetidas a intervenção HD-ETCC um mês após a data do ictus e antes do início da reabilitação fisioterapêutica, evitando quaisquer possíveis interferências. Conseguimos observar que o protocolo já testado e validado em indivíduos saudáveis (SANTOS et al., 2018) demonstrou ser seguro e com ausência de efeitos adversos nas duas participantes após AVC. A aplicação de estimulação elétrica em hemisfério contralateral à lesão tem menor potencial de efeitos adversos. No entanto, há necessidade de ampliar o estudo para retificar esses achados.

É importante observar que as descrições das neuroimagens demonstraram uma diferença importante no volume das lesões encefálicas. O tamanho da lesão de P1 foi maior e mais extensa em relação a P2, correspondendo com a gravidade clínica de P1. Destaca-se, porém, a identificação do córtex insular como a região de sobreposição das regiões acometidas. Essa estrutura auxilia na rede de conectividade funcional e estrutural das vias vestibulares corticais (KIRSCH et al., 2016) e desempenha expressivo papel nas funções de autopercepção e de orientação espacial humana, principalmente no hemisfério cerebral direito (BRANDT; DIETERICH; DANEK, 1994; DIETERICH et al., 2003). Estudos utilizando conectividade estrutural para analisar fatores preditivos de resposta são indicados.

Este foi o primeiro estudo que avaliou os efeitos da HD-ETCC cátodo central na VV em pacientes após AVC. Ao mesmo tempo que as restrições inerentes ao limitado número amostral com parcimônia da interpretação dos achados devem ser destacadas, observa-se necessidade de pesquisas clínicas com desenho experimental rigoroso e amostra representativa a fim de confirmar as hipóteses levantadas no presente estudo. De qualquer forma, esses resultados reunidos a outros estudos publicados (KHERADMAND; LASKER; ZEE, 2015; SANTOS-PONTELLI et al., 2016; SANTOS et al., 2018) dão suporte para a elaboração de ensaios clínicos fase II com uso da HD-ETCC sobre a JTP visando a recuperação do distúrbio de percepção de verticalidade (negligência graviceptiva) e melhora do equilíbrio postural após AVC.

### 3.5. **CONCLUSÕES**

1. Esse estudo preliminar indicou segurança e efeito positivo do protocolo HD-ETCC cátodo central na recuperação de distúrbios de VV.
2. Nos dois casos houve redução da inclinação da VVo e VVi-mab após a montagem cátodo central. Porém, com a montagem ânodo central, uma paciente apresentou melhora e outra piora da VVo e VVi-mab.
3. O protocolo sugeriu ser ferramenta potencial para a melhora das disfunções de percepção espacial devido à diminuição nos escores do BIT.

#### **4. TRABALHOS FUTUROS**

- Estudo de intervenção para o desenvolvimento de um protocolo de reabilitação fisioterapêutica voltado para a reabilitação de alterações de percepção de verticalidade visual, déficits posturais, e conseqüentemente melhora da marcha e da funcionalidade destes pacientes.
- Avaliar o efeito do protocolo HD-ETCC sobre a JTP em um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e preferencialmente multicêntrico em pacientes com alteração de VV associado com negligência visuoespacial e lateropulsão.

## REFERÊNCIAS

ADEOYE, O. et al. Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care: A 2019 Update: A Policy Statement from the American Stroke Association. **Stroke**, v. 50, n. 7, p. e187–e210, 2019.

AGUILAR, M. I.; BROTT, T. G. Update in Intracerebral Hemorrhage. **The Neurohospitalist**, v. 1, n. 3, p. 148–159, 13 jun. 2011.

ANASTASOPOULOS, D., ET AL. The role of somatosensory input for the perception of verticality. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 871, n. 1, p. 379–383, 1999.

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.

ANGELAKI, D. E.; CULLEN, K. E. Vestibular System: The Many Facets of a Multimodal Sense. **Annual Review of Neuroscience**, v. 31, n. 1, p. 125–150, jul. 2008.

ANNE SHUMWAY-COOK, M. H. W. **Motor control : Translating Research into Clinical Practice**. [s.l: s.n.].

ANTAL, A. et al. Homeostatic Metaplasticity of the Motor Cortex is Altered during Headache-Free Intervals in Migraine with Aura. **Cerebral Cortex**, v. 18, n. 11, p. 2701–2705, 1 nov. 2008.

ARSAVA, E. M. et al. Assessment of the predictive validity of etiologic stroke classification. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 4, p. 419–426, 2017.

ARSIC, S. et al. Correlation between the Quality of Attention and Cognitive Competence with Motor Action in Stroke Patients. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

ARSIĆ, S. et al. Correlation between demographic characteristics, cognitive functioning and functional independence in stroke patients. **Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo**, v. 144, n. 1–2, p. 31–37, 2016.

AVEZUM, Á. et al. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. **Global Heart**, v. 10, n. 4, p. 323, 1 dez. 2015.

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. et al. Clinical examination tools for lateropulsion or pusher syndrome following stroke: a systematic review of the literature. **Clinical Rehabilitation**, v. 23, n. 7, p. 639–650, 29 jul. 2009.

BABYAR, S. R.; PETERSON, M. G. E.; REDING, M. Time to recovery from lateropulsion dependent on key stroke deficits: A retrospective analysis. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 29, n. 3, p. 207–213, 2015.

BACCINI, M. et al. Scale for Contraversive Pushing: Cutoff Scores for Diagnosing “Pusher Behavior” and Construct Validity. **Physical Therapy**, v. 88, n. 8, p. 947–955, 2008a.

BACCINI, M. et al. Scale for contraversive pushing: Cutoff scores for diagnosing “pusher behavior” and construct validity. **Physical Therapy**, v. 88, n. 8, p. 947–955, 2008b.

BAGGIO, J. A. O. O. et al. Verticality perceptions associate with postural control and functionality in stroke patients. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1–11, 2016.

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

BAIER, B. et al. Neural correlates of disturbed perception of verticality. **Neurology**, v. 78, n. 10, p. 728–735, 6 mar. 2012b.

BAIER, B.; DIETERICH, M. Pusher syndrome in patients with cerebellar infarctions? **Journal of Neurology**, v. 259, n. 7, p. 1468–1469, 2012.

BARBIERI, G. et al. Does proprioception contribute to the sense of verticality? **Experimental Brain Research**, v. 185, n. 4, p. 545–552, 2008.

BARBIERI, G.; GISSOT, A.-S.; PÉRENNOU, D. Ageing of the postural vertical. **AGE**, v. 32, n. 1, p. 51–60, 27 mar. 2010.

BARRA, JULIEN, ET AL. Does an oblique/slanted perspective during virtual navigation engage both egocentric and allocentric brain strategies? **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, 2012.

BARRA, J. et al. Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system. **Neurology**, v. 72, n. 18, p. 1582–1587, 5 maio 2009.

BARRA, J. et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. **Brain**, v. 133, n. 12, p. 3552–3563, 2010.

BARRA, J. et al. The awareness of body orientation modulates the perception

of visual vertical. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 10, p. 2492–2498, 1 ago. 2012.

BARRACLOUGH, K. Diagnosis: shifting the ROC curve. **The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners**, v. 62, n. 602, p. 452–3, set. 2012.

BARRETT, A. M.; BURKHOLDER, S. Monocular patching in subjects with right-hemisphere stroke affects perceptual-attentional bias. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 43, n. 3, p. 337–345, 2006.

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.

BENSE, S. et al. Multisensory Cortical Signal Increases and Decreases During Vestibular Galvanic Stimulation (fMRI). **Journal of Neurophysiology**, v. 85, n. 2, p. 886–899, 1 fev. 2001.

BERGMANN, J. et al. A new cutoff score for the Burke Lateropulsion Scale improves validity in the classification of pusher behavior in subacute stroke patients. **Gait & Posture**, v. 68, p. 514–517, fev. 2019.

BERNHARDT, J. et al. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 31, n. 9, p. 793–799, 21 set. 2017.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 01–07, mar. 1994.

BIKSON, M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: A general system for quantifying transcranial electrotherapy dosage. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 10, n. 5, p. 377–385, 22 set. 2008.

BIKSON, M. et al. High-Resolution Modeling Assisted Design of Customized and Individualized Transcranial Direct Current Stimulation Protocols. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 15, n. 4, p. 306–315, ago. 2012.

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

BIKSON, M.; DATTA, A.; ELWASSIF, M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 6, p. 1033–1034, 2009.

BIKSON, M.; NAME, A.; RAHMAN, A. Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, n. October, p. 688, 2013.

BOHMER, A.; MAST, F. Assessing Otolith Function by the Subjective Visual Vertical. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 871, n. 1 OTOLITH FUNCT, p. 221–231, maio 1999.

BONAN, I. V. et al. Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 20, n. 4, p. 484–491, 2006a.

BONAN, I. V. et al. Subjective Visual Vertical Perception Relates to Balance in Acute Stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 5, p. 642–646, 2006b.

BONAN, I. V et al. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 1, p. 49–55, 1 jan. 2007.

BOREL, L. et al. Vestibular syndrome: A change in internal spatial representation. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 38, n. 6, p. 375–389, 1 dez. 2008.

BORTOLAMI, S. B. et al. Localization of the subjective vertical during roll, pitch, and recumbent yaw body tilt. **Experimental Brain Research**, v. 173, n. 3, p. 364–373, 2006.

BRANDT, T.; DIETERICH, M. Perceived Vertical and Lateropulsion: Clinical Syndromes, Localization, and Prognosis. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 30 mar. 2000.

BRANDT, T.; DIETERICH, M.; DANEK, A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. **Annals of Neurology**, v. 35, n. 4, p. 403–412, 1994.

BRITO, G. N. O. et al. Lateral Preferences in Brazilian Adults: An Analysis with the Edinburgh Inventory. **Cortex**, v. 25, n. 3, p. 403–415, 1 set. 1989.

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**, v. 871, n. 1 OTOLITH FUNCT, p. 324–333, maio 1999.

BRONSTEIN, A. M. et al. Dissociation of visual and haptic vertical in two

patients with vestibular nuclear lesions. **Neurology**, v. 61, n. 9, p. 1260–1262, 11 nov. 2003.

BROWN, C. C. Electroanesthesia and electrosleep. **American Psychologist**, v. 30, n. 3, p. 402–410, 1975.

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.

CABRAL, N. L. et al. Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 273–281, 1 maio 2016.

CARRIOT, J. et al. Influence of multisensory graviceptive information on the apparent zenith. **Experimental Brain Research**, v. 208, n. 4, p. 569–579, 8 fev. 2011.

CERMAK, S. A.; HAUSSER, J. The behavioral inattention test for unilateral visual neglect: a critical review. **Physical & Occupational Therapy In Geriatrics**, v. 7, n. 3, p. 43–53, 28 jan. 1989.

CHAKRABORTY, D. et al. Neuromodulation of Axon Terminals. **Cerebral Cortex**, v. 28, n. 8, p. 2786–2794, 1 ago. 2018.

CHANG, C.-C.; KU, C.-H.; CHANG, S.-T. Postural asymmetry correlated with lateralization of cerebellar perfusion in persons with chronic stroke: A role of crossed cerebellar diaschisis in leftside. **Brain Injury**, v. 31, n. 1, p. 90–97, 2 jan. 2017.

CHENG, B. et al. Influence of Stroke Infarct Location on Functional Outcome Measured by the Modified Rankin Scale. **Stroke**, v. 45, n. 6, p. 1695–1702, jun. 2014.

CHIAROVANO, E. et al. Subjective visual vertical in virtual reality (Curator SVV): validation and normative data. **Virtual Reality**, v. 22, n. 4, p. 315–320, 20 nov. 2018.

CHO, K.; LEE, G. Impaired Dynamic Balance Is Associated with Falling in Post-Stroke Patients. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 230, n. 4, p. 233–239, 2013.

CHOI-KWON, S.; KIM, J. S. Poststroke Fatigue: An Emerging, Critical Issue in Stroke Medicine. **International Journal of Stroke**, v. 6, n. 4, p. 328–336, 11 ago. 2011.

CHOI, K.-D.; LEE, H.; KIM, J.-S. Vertigo in brainstem and cerebellar strokes. **Current Opinion in Neurology**, v. 26, n. 1, p. 90–95, fev. 2013.

CHUNG, C. C. et al. Construction and analysis of differential equations from experimental time series of oscillatory systems. **Experimental Brain Research**, v. 5, n. 3, p. 3–13, 2013.

CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. **Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 2, p. 119–122, fev. 2009.

COFFMAN, B. A.; CLARK, V. P.; PARASURAMAN, R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. **NeuroImage**, v. 85, p. 895–908, 15 jan. 2014.

CONRAD, J. et al. Network Architecture of Verticality Processing in the Human Thalamus. **Annals of Neurology**, v. 94, n. 1, p. 133–145, 2023.

DA SILVA, T. R. et al. Non-invasive Brain Stimulation Can Reduce Unilateral Spatial Neglect after Stroke: ELETRON Trial. **Annals of Neurology**, v. 92, n. 3, p. 400–410, 2022.

DAI, S. et al. Lateropulsion After Hemispheric Stroke: A Form of Spatial Neglect Involving Graviception. **Neurology**, v. 7407, p. 10.1212/WNL.0000000000011826, 2021a.

DAI, S. et al. Balance, Lateropulsion, and Gait Disorders in Subacute Stroke. **Neurology**, v. 96, n. 17, p. e2147–e2159, 27 abr. 2021b.

DAI, S. et al. Lateropulsion Prevalence After Stroke A Systematic Review and Meta-analysis. **Neurology**, v. 98, n. 15, p. e1574–e1584, 12 abr. 2022.

DAI, T.; KURIEN, G.; LIN, V. Y. Mobile phone app Vs bucket test as a subjective visual vertical test: a validation study. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 49, n. 1, p. 6, 5 dez. 2020.

DANELLS, C. J. et al. Poststroke “Pushing” Natural History and Relationship to Motor and Functional Recovery. **Stroke**, v. 35, n. 12, p. 2873–2878, 2004.

DAREKAR, A. et al. Efficacy of virtual reality-based intervention on balance and mobility disorders post-stroke: a scoping review. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 12, n. 1, p. 46, 10 dez. 2015.

DASILVA, A. F. et al. Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Visualized Experiments**, n. 51, 23 maio 2011.

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, out. 2009.

DAVIES, P. M. Step to Follow: A Guide to the Treatment of Adult Hemiplegia. **Springer**, p. 266–284, 1985.

DAY, B. L. Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. **Brain**, v. 125, n. 9, p. 2081–2088, 1 set. 2002.

DE SCHOTTEN, M. T. et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 1245–1246, 18 out. 2011.

DEMAERSCHALK, B. M. Where in the World Have All the Strokes Gone? **Neurology**, v. 96, n. 23, p. 1069–1070, 8 jun. 2021.

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. Wallenberg ' s Syndrome : Lateropulsion , Cyclorotation , and Subjective Visual Vertical in Thmy-Six Patients. **American Neurological Association**, v. 31, n. 4, p. 399–408, 1992.

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, 16 out. 2004.

DIETERICH, M.; BRANDT, T. Perception of Verticality and Vestibular Disorders of Balance and Falls. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 3 abr. 2019.

DOMINGO, J. L. et al. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: The action of chelating agents on vanadium accumulation. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 153, n. 1–2, p. 233–240, dez. 1995.

DONALDSON, P. H. et al. High-definition tDCS to the right temporoparietal junction modulates slow-wave resting state power and coherence in healthy adults. **Journal of Neurophysiology**, v. 122, n. 4, p. 1735–1744, 2019.

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

EBINGER, M. et al. Effects of Golden Hour Thrombolysis. **JAMA Neurology**, v. 72, n. 1, p. 25, 1 jan. 2015.

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.

EDWARDS, D.; FREGNI, F. Modulating the healthy and affected motor cortex with repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke: development of new strategies for neurorehabilitation. **NeuroRehabilitation**, v. 23, n. 1, p. 3–14, 2008.

FASOLD, O. et al. Human Vestibular Cortex as Identified with Caloric Stimulation in Functional Magnetic Resonance Imaging. **NeuroImage**, v. 17, n. 3, p. 1384–1393, nov. 2002.

FASSBENDER, K. et al. Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 3, p. 227–237, 1 mar. 2017.

FAVORETTO, D. B. et al. High Definition tDCS Effect on Postural Control in Healthy Individuals: Entropy Analysis of a Crossover Clinical Trial. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 12, n. 5, p. 1–14, 2022.

FEIGIN, V. L. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. **International Journal of Stroke**, v. 14, n. 3, p. 223–237, 2019.

FERRO, J. M. Update on intracerebral haemorrhage. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 8, p. 985–999, 6 maio 2006.

FONSECA, B. A. V. DA et al. A disturbed processing of graviceptive pathways may be involved in the pathophysiology of balance disorders in patients with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 2, p. 106–111, fev. 2016.

FONTENEAU, C. et al. Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 3, p. 668–673, maio 2019.

FORKMANN, T. et al. Sensitivity and specificity of the Beck Depression Inventory in cardiologic inpatients: how useful is the conventional cut-off score? **Journal of psychosomatic research**, v. 67, n. 4, p. 347–52, out. 2009.

FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 2021.

FRIEDMANN, G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. **Brain**, v. 93, n. 2, p. 313–328, 1970.

FRITSCH, B. et al. Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. **Neuron**, v. 66, n. 2, p. 198–204, 29 abr. 2010.

GANESH, A. et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality. **Neurology**, v. 86, n. 10, p. 898–904, 8 mar. 2016.

GARCÍA, A. G.; JÁUREGUI-RENAUD, K. Subjective Assessment of Visual Verticality in follow-up of Patients with Acute Vestibular Disease. **Ear, Nose & Throat Journal**, v. 82, n. 6, p. 442–446, 1 jun. 2003.

GARNETT, E. O.; DEN OUDEN, D. B. Validating a sham condition for use in high definition transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 551–554, 2015.

GATTELLARI, M. et al. Population-based stroke surveillance using Big Data: epidemiological trends in admissions and mortality in Australia. **medRxiv**, p. 1–27, 2020.

GENTHON, N. et al. Contribution of each lower limb to upright standing in stroke patients. **Stroke**, v. 39, n. 6, p. 1793–1799, 2008.

GHASEMI, A.; ZAHEDIASL, S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 10, n. 2, p. 486–489, 1 dez. 2012.

GILL, J.; SHAH-BASAK, P. P.; HAMILTON, R. It's the Thought That Counts: Examining the Task-dependent Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Executive Function. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 2, p. 253–259, 1 mar. 2015.

GIMAT, R. et al. Fall risk after a stroke: Mean follow-up of 2 years. **Neurophysiologie Clinique**, v. 49, n. 6, p. 424, 2019.

GONZÁLEZ-RODRIGUEZ, B. et al. Transcranial direct current stimulation in neglect rehabilitation after stroke: a systematic review. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 12, p. 6310–6329, 22 dez. 2022.

GORELICK, P. B. The global burden of stroke: persistent and disabling. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 417–418, 2019.

GREENE, J. D. W. Apraxia, agnosias, and higher visual function abnormalities. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. suppl\_5, p. v25–v34, 1 dez. 2005.

GUERRAZ, M.; DIDIER, P.; OHLMANN, T. The role of head-centric spatial reference with a static and kinetic visual disturbance. **Perception & Psychophysics**, v. 60, p. 287–295, 1998.

H. BUCK, B. et al. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. **Annals of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 420–436, 1 jan. 2021.

H. CLARKE, U. SCHÖNFELD, C. HAMANN, A. Measuring Unilateral Otolith Function Via the Otolith-ocular Response and the Subjective Visual Vertical. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 121, n. 545, p. 84–87, 8 jan. 2001.

HABIBZADEH, F.; HABIBZADEH, P.; YADOLLAHIE, M. On determining the most appropriate test cut-off value: The case of tests with continuous results. **Biochemia Medica**, v. 26, n. 3, p. 297–307, 2016.

HAFSTRÖM, A. et al. Idiosyncratic compensation of the subjective visual horizontal and vertical in 60 patients after unilateral vestibular deafferentation. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 124, n. 2, p. 165–171, 8 mar. 2004.

HALLIGAN, P. W., COCKBURN, J., & WILSON, B. A. The behavioural assessment of visual neglect. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 1, p. 5–32, 1991.

HANLEY, J. A. Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. **Critical reviews in diagnostic imaging**, v. 29, n. 3, p. 307–35, 1989.

HARTMAN-MAEIR, A.; KATZ, N. Validity of the Behavioral Inattention Test (BIT): Relationships With Functional Tasks. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 49, n. 6, p. 507–516, 1 jun. 1995.

HEFFERNAN, K. S. et al. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, n. 3, p. 197–203, 2007.

HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F. et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. **Brain**, v. 143, n. 10, p. 3089–3103, 1 out. 2020.

HERWIG, U.; SATRAPI, P.; SCHÖNFELDT-LECUONA, C. Using the International 10-20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. **Brain Topography** 2003 16:2, v. 16, n. 2, p. 95–99, dez. 2003.

HOLTZER, R. et al. Cognitive processes related to gait velocity: Results from the Einstein aging study. **Neuropsychology**, v. 20, n. 2, p. 215–223, 2006.

HOO, Z. H.; CANDLISH, J.; TEARE, D. What is an ROC curve? **Emergency Medicine Journal**, v. 34, n. 6, p. 357–359, jun. 2017.

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, n. 3, p. 137–143, 2011.

HÜLSE, R. et al. Peripheral Vestibular Disorders: An Epidemiologic Survey in 70 Million Individuals. **Otology & Neurotology**, v. 40, n. 1, p. 88–95, jan. 2019.

ISRAËL, I.; GIANNOPULU, I. Subjective posture in tridimensional space. **Journal of Vestibular Research**, v. 22, n. 4, p. 173–180, 1 jan. 2012.

JAEGER, M. et al. What is the relation between unilateral spatial neglect and verticality perception biases after stroke? **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 59, p. e70, 2016.

JOASSIN, R. et al. Somaesthetic perception of the vertical in spinal cord injured patients: A clinical study. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 53, n. 9, p. 568–574, 1 nov. 2010.

JOHANNSEN, L. et al. “Pushersyndrome” following cortical lesions that spare the thalamus. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 4, p. 455–463, 3 abr. 2006.

JOHANNSEN, L.; FRUHMANN BERGER, M.; KARNATH, H.-O. Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pusher syndrome. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 10, p. 1367–1369, 20 out. 2006a.

JOHANNSEN, L.; FRUHMANN BERGER, M.; KARNATH, H. O. Subjective visual vertical (SVV) determined in a representative sample of 15 patients with pushersyndrome [5]. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 10, p. 1367–1369, 2006b.

JOHNSON, C. O. et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 439–458, 2019.

JÜTTLER, E. et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). **Stroke**, v. 38, n. 9, p. 2518–2525, 1 set. 2007.

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

KARNATH, H.-O. et al. Posterior thalamic hemorrhage induces “pusher syndrome”. **Neurology**, v. 64, n. 6, p. 1014–1019, 22 mar. 2005.

KARNATH, H.-O. et al. Instructions for the Clinical Scale for Contraversive Pushing (SCP). **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 21, n. 4, p. 370–371, 12 jul. 2007.

KARNATH, H.-O.; FERBER, S.; DICHGANS, J. The origin of contraversive pushing: Evidence for a second graviceptive system in humans. **Neurology**, v. 55, n. 9, p. 1298–1304, 14 nov. 2000.

KARNATH, H.; BROETZ, D. Understanding and Treating “Pusher Syndrome”. **Physical Therapy**, v. 83, n. 12, p. 1119–1125, 1 dez. 2003.

KARNATH, H. O. Pusher syndrome - A frequent but little-known disturbance of body orientation perception. **Journal of Neurology**, v. 254, n. 4, p. 415–424, 2007.

KERKHOFF, G.; ZOELCH, C.; KERKHOFF, G., AND C. Z. Disorders of visuospatial orientation in the frontal plane in patients with visual neglect following right or left parietal lesions. **Experimental Brain Research**, v. 122, n. 1, p. 108–120, 1998.

KHERADMAND, A. AND; WINNICK, A. Perception of upright: Multisensory convergence and the role of temporo-parietal cortex. **Frontiers in Neurology**, v. 8, n. Octo, p. 552, 2017.

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, 1 mar. 2015.

KILBY, M. C. et al. Real-time visual feedback of COM and COP motion properties differentially modifies postural control structures. **Experimental Brain Research**, v. 235, n. 1, p. 109–120, 2017.

KIM, H.-A. et al. Pattern of otolith dysfunction in posterior inferior cerebellar artery territory cerebellar infarction. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 280, n. 1–2, p. 65–70, maio 2009.

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, M.-H. et al. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. **Neuroscience Letters**, v. 448, n. 2, p. 171–174, 26 dez. 2008.

KOO, W. R.; JANG, B. H.; KIM, C. R. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on somatosensory recovery after stroke. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 97, n. 7, p. 507–513, 2018.

KOTER, R. et al. Clinical Outcome Measures for Lateropulsion Poststroke: An Updated Systematic Review. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 41, n. 3, p. 145–155, jul. 2017.

KRONBERG, G. et al. Direct Current Stimulation Modulates LTP and LTD: Activity Dependence and Dendritic Effects. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 1, p. 51–58, jan. 2017.

KRONBERG, G. et al. Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 2, p. 287–301, mar. 2020.

KUMAGAMI, H. et al. Subjective Visual Vertical in Acute Attacks of Ménière's Disease. **Otology & Neurotology**, v. 30, n. 2, p. 206–209, fev. 2009.

KUMAR, A.; LALL, N.; SINGH, V. K. Reader Response: A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. **Neurology**, v. 96, n. 11, p. 549.1-549, 16 mar. 2021.

KYRIAKARELI, A. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on vestibular-ocular and vestibulo-perceptual thresholds. **NeuroReport**, v. 24, n. 14, p. 808–812, 2013.

LAFITTE, R. et al. Spatial neglect encompasses impaired verticality representation after right hemisphere stroke. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1520, n. 1, p. 140–152, 2023.

LEMAIRE, C. et al. Functional connectivity within the network of verticality. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, p. 101463, 2020.

LEWANDOWSKI, C.; BARSAN, W. Treatment of acute ischemic stroke. **Annals of Emergency Medicine**, v. 37, n. 2, p. 202–216, 2001.

LIEBETANZ, D. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 1 out. 2002.

LIMOGE, A.; ROBERT, C.; STANLEY, T. H. Transcutaneous cranial electrical stimulation (TCES): A review 1998. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 23, n. 4, p. 529–538, 1 mar. 1999.

LIU, X. et al. Functional Independence and Disability Evaluation in Stroke Patients: Optimal Cutoff Scores for a Pictorial-Based Longshi Scale, Barthel Index, and Modified Rankin Scale. **Frontiers in Neurology**, v. 13, n. February, 2022.

LOMAS-VEGA, R. et al. Misperception of Visual Verticality Measured with a Virtual Reality Device in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. **Applied Sciences**, v. 13, n. 19, p. 10579, 22 set. 2023.

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.

MA, H. et al. On use of partial area under the ROC curve for evaluation of diagnostic performance. **Statistics in medicine**, v. 32, n. 20, p. 3449–58, 10 set. 2013.

MANCKOUNDIA, P. et al. Is backward disequilibrium in the elderly caused by an abnormal perception of verticality? A pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 4, p. 786–793, abr. 2007.

MANSFIELD, A. et al. Postural orientation with conflicting visual and graviceptive cues to 'upright' among individuals with and without a history of post-stroke 'pushing'. **NEUROLOGIE & REHABILITATION**, v. 9, p. 26–32, 2019.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020.

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

MCCALL, A. A.; MILLER, D. M.; BALABAN, C. D. Integration of vestibular and hindlimb inputs by vestibular nucleus neurons: multisensory influences on postural control. **Journal of Neurophysiology**, v. 125, n. 4, p. 1095–1110, 1 abr. 2021.

MCCREA, R.; GDOWSKI, G.; LUAN, H. Current Concepts of Vestibular Nucleus Function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 942, n. 1, p. 328–344, 25 jan. 2006.

MENANT, J. C. et al. Perception of the Postural Vertical and Falls in Older People. **Gerontology**, v. 58, n. 6, p. 497–503, out. 2012.

METZ, C. E. Basic principles of ROC analysis. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 8, n. 4, p. 283–298, out. 1978.

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, 20 jun. 2019.

MONTE-SILVA, K. et al. Dose-Dependent Inverted U-Shaped Effect of Dopamine (D2-Like) Receptor Activation on Focal and Nonfocal Plasticity in Humans. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 19, p. 6124–6131, 13 maio 2009.

MOORE, M. et al. Rapid screening for neglect following stroke : A systematic search and European Academy of Neurology recommendations. **Eur J Neurol.**, v. 99, n. February, p. 2596–2606, 2022.

MORI, K. et al. Novel characterization of subjective visual vertical in patients with unilateral spatial neglect. **Neuroscience Research**, v. 163, p. 18–25, fev. 2021.

MUTHALIB, M. et al. Focal Hemodynamic Responses in the Stimulated Hemisphere During High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 21, n. 4, p. 348–354, jun. 2018.

NAKAMURA, J. et al. Role of somatosensory and/or vestibular sensory information in subjective postural vertical in healthy adults. **Neuroscience Letters**, v. 714, p. 134598, 2020.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, 2000.

NOLAN, J. et al. Clinical practice recommendations for management of lateropulsion after stroke determined by a Delphi expert panel. **Clinical Rehabilitation**, v. 37, n. 11, p. 1559–1574, 2023.

OPPENLÄNDER, K. et al. Subliminal galvanic-vestibular stimulation recalibrates the distorted visual and tactile subjective vertical in right-sided stroke. **Neuropsychologia**, v. 74, p. 178–183, 2015.

OXLEY, THOMAS J., ET AL. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. e60, 2020.

PACI, M.; BACCINI, M.; RINALDI, L. A. Pusher behaviour: A critical review of controversial issues. **Disability and Rehabilitation**, v. 31, n. 4, p. 249–258, 7 jan. 2009.

PAGARKAR, W. et al. Subjective Visual Vertical and Horizontal. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 134, n. 4, p. 394–401, 2013.

PARENT, A. Giovanni Aldini: From Animal Electricity to Human Brain Stimulation. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 31, n. 4, p. 576–584, 2 nov. 2004.

PARK, S. H.; GOO, J. M.; JO, C.-H. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. **Korean journal of radiology**, v. 5, n. 1, p. 11–8, 2004.

PAVAN, T. Z. et al. Software for subjective visual vertical assessment: An observational cross-sectional study. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 5, p. 51–58, 2012.

PEDERSEN, P. M. et al. Ipsilateral pushing in stroke: Incidence, relation to neuropsychological symptoms, and impact on rehabilitation. The Copenhagen stroke study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 77, n. 1, p. 25–28, jan. 1996.

PÉRENNOU, D. et al. Incidence , circonstances et conséquences des chutes chez les patients en rééducation après un premier accident vasculaire cérébral Incidence , circumstances and consequences of falls in patients undergoing rehabilitation after a first stroke. **Annales de réadaptation et de médecine physique**, v. 48, p. 138–145, 2005.

PÉRENNOU, D. et al. Measuring verticality perception after stroke: Why and how? **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 44, n. 1, p. 25–32, jan. 2014.

PERENNOU, D. A. et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? **Brain**, v. 131, n. 9, p. 2401–2413, 21 ago. 2008.

PÉRENNOU, D. A. et al. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. **Neuroscience Letters**, v. 252, n. 2, p. 75–78, jul. 1998.

PÉRENNOU, D. A. 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.

PÉRENNOU, D. A. et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: A causal relationship? **Brain**, v. 131, n. 9, p. 2401–2413, 2008.

PETERCHEV, A. V. et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 4, p. 435–453, 2012.

PISCICELLI, C. et al. Inter-and Intra-Rater Reliability of the Visual Vertical in Subacute Stroke. **Stroke**, v. 46, n. 7, p. 1979–1983, 2015a.

PISCICELLI, C. et al. Assessing the visual vertical: How many trials are required? **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, p. 4–8, 2015b.

PISCICELLI, C. et al. Maintaining Trunk and Head Upright Optimizes Visual Vertical Measurement After Stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 30, n. 1, p. 9–18, 22 jan. 2016.

PISCICELLI, C.; PÉRENNOU, D. Visual verticality perception after stroke: A systematic review of methodological approaches and suggestions for standardization. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 60, n. 3,

p. 208–216, 1 jun. 2017.

QUINN, T. J. et al. Functional Outcome Measures in Contemporary Stroke Trials. **International Journal of Stroke**, v. 4, n. 3, p. 200–205, 1 jun. 2009.

QUIRK, T. J. Correlation and Simple Linear Regression. In: **Excel 2016 in Applied Statistics for High School Students**. Cham: Springer International Publishing, 2018. v. 27p. 107–152.

RAHMAN, A. et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptoterminal effects. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 10, p. 2563–2578, 1 maio 2013.

RAYEGANI, S. M. et al. Evaluation of complete functional status of patients with stroke by Functional Independence Measure scale on admission, discharge, and six months poststroke. **Iranian journal of neurology**, v. 15, n. 4, p. 202–208, 7 out. 2016.

REIS, J. et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. **Journal of Physiology**, v. 586, n. 2, p. 325–351, 2008.

RIBERTO, M. et al. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. **Acta Fisiátrica**, v. 11, n. 2, p. 72–76, 9 ago. 2004.

RICHARDSON, J. et al. Feasibility of using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to enhance treatment outcomes in persons with aphasia. **NeuroRehabilitation**, v. 36, n. 1, p. 115–126, 2015.

RIMOLI, BRUNNAP., ET AL. Transcranial electrical stimulation alters human perception of verticality: a randomized active-controlled trial. **Under Review**, 2023.

RIMOLI, B. P. **Estimulação elétrica transcraniana altera a percepção de verticalidade humana: um estudo controlado e randomizado** Dissertação mestrado, 2021.

RINKEL, L. A. et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 2, p. 403–408, 2021.

RODGERS, H. et al. Risk Factors for First-Ever Stroke in Older People in the North East of England. **Stroke**, v. 35, n. 1, p. 7–11, 1 jan. 2004.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Fasting plasma glucose diagnostic criterion, proposed by the American Diabetes Association, has low sensitivity for diagnoses of diabetes in Mexican population. **Journal of diabetes and its complications**, v. 15, n. 4, p. 171–3, 2001.

RORDEN, C. et al. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. **NeuroImage**, v. 61, n. 4, p. 957–965, jul. 2012.

ROUGIER, P. R.; PÉRENNOU, D. Uprightstanding after stroke: How loading-unloading mechanism participates to the postural stabilization. **Human Movement Science**, v. 64, n. January, p. 47–54, 2019.

ROUSSEAU, M. et al. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. **Neurology**, v. 81, n. 15, p. 1291–1297, 8 out. 2013.

ROUSSEAU, M. et al. An anatomical and psychophysical comparison of subjective verticals in patients with right brain damage. **Cortex**, v. 69, p. 60–67, ago. 2015.

RROJI, O. et al. Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0127270, 21 maio 2015.

SACCO, R. L. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 2064–2089, jul. 2013.

SAEYS, W. et al. Suppression of the E-effect during the subjective visual and postural vertical test in healthy subjects. **European Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 2, p. 297–305, 19 maio 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. et al. Effect of posture on the perception of verticality in neglect patients. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2203–2205, 2005.

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-PONTELLI, T. E., PONTES-NETO, O. M., & LEITE, J. P. New insights for a better understanding of the pusher behavior: from clinical to neuroimaging features. **Neuroimaging for Clinicians-Combining Research and Practice**, p. 239–258, 2011.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. et al. Contraversive pushing in non-stroke patients. **Journal of Neurology**, v. 251, n. 11, p. 1324–1328, 2004.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. et al. Which is critical for functional recovery in pusher patients? Case report. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 2B, p. 536–539, 2007.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. et al. Persistent pusher behavior after a stroke. **Clinics**, v. 66, n. 12, p. 2169–2171, 2011a.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. et al. Neuroimaging in stroke and non-stroke pusher patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 69, n. 6, p. 914–919, dez. 2011b.

SANTOS-PONTELLI, T. E. G. et al. Polarity-Dependent Misperception of Subjective Visual Vertical during and after Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0152331, 31 mar. 2016.

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

SANTOS, T. E. G. et al. Fractional Anisotropy of Thalamic Nuclei Is Associated With Verticality Misperception After Extra-Thalamic Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. July, p. 1–8, 2019.

SAVER, J. L.; GOYAL, M.; HILL, M. D. Time to Endovascular Thrombectomy for Acute Stroke—Reply. **JAMA**, v. 317, n. 11, p. 1175, 21 mar. 2017.

SAWA, K. et al. Recovery process of vertical perception and activities of daily living in stroke patients: A retrospective cohort study. **Brain and Behavior**, v. 13, n. 5, p. 1–14, 2023.

SCHWAMM, L. H. et al. A Review of the Evidence for the Use of Telemedicine Within Stroke Systems of Care. **Stroke**, v. 40, n. 7, p. 2616–2634, 1 jul. 2009.

SHELLEY, B. P.; TRIMBLE, M. R. The insular Lobe of Reil—its Anatomico-Functional, behavioural and Neuropsychiatric attributes in humans—a review. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 5, n. 4, p. 176–200, 12 jan. 2004.

SIBBRITT, D. et al. Utilisation of self-care products and practices and its associated factors among stroke survivors. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 3, p. e13821, 1 mar. 2021.

SIEBNER, H. R. et al. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. **Cortex**, v. 45, n. 9, p. 1035–1042, 2009.

SILVA, T. R. DA et al. Barriers to patient recruitment in a poststroke neurorehabilitation multicenter trial in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 56, p. 4–11, 2023.

SKOLARUS, L. E. et al. Understanding Stroke Survivorship. **Stroke**, v. 45, n. 1, p. 224–230, jan. 2014.

SLEEMAN, K. E. et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 7, p. e883–e892, 2019.

SNOWDON, N.; SCOTT, O. Perception of vertical and postural control following stroke: a clinical study. **Physiotherapy**, v. 91, n. 3, p. 165–170, 1 set. 2005.

SONG, W. et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: A pilot study. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 41, n. 3, p. 162–165, fev. 2009.

ST GEORGE, R. J.; FITZPATRICK, R. C. The sense of self-motion, orientation and balance explored by vestibular stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. 4, p. 807–813, 15 fev. 2011.

STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37–53, 22 fev. 2011.

STEFANO, L. H. S. et al. Middle cerebral artery blood flow stability in response to high-definition transcranial electrical stimulation: A randomized sham-controlled clinical trial. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 220, n. May, p. 107345, 2022.

STRUPP, M. Anterior canal failure: ocular torsion without perceptual tilt due to preserved otolith function. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 1336–1338, 1 set. 2003.

SWITZER, J. A. et al. Cost-Effectiveness of Hub-and-Spoke Telestroke Networks for the Management of Acute Ischemic Stroke From the Hospitals' Perspectives. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 6, n. 1, p. 18–26, jan. 2013.

TESIO, L.; LONGO, S.; ROTA, V. The subjective visual vertical: Validation of a simple test. **International Journal of Rehabilitation Research**, v. 34, n. 4, p. 307–315, 2011.

THRIFT, A. G. et al. Global stroke statistics. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 1, p. 13–32, 28 jan. 2017.

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.

UTZ, K. S. et al. Multimodal and multispatial deficits of verticality perception in hemispatial neglect. **Neuroscience**, v. 188, p. 68–79, ago. 2011.

UYTTENBOOGAART, M. et al. Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. **Stroke**, v. 36, n. 9, p. 1984–1987, 2005.

VAES, N. et al. Contraversive neglect? A modulation of visuospatial neglect in association with contraversive pushing. **Neuropsychology**, v. 29, n. 6, p. 988–997, 1 nov. 2015.

VANDENBERGHE, R. et al. The influence of stimulus location on the brain activation pattern in detection and orientation discrimination: A PET study of visual attention. **Brain**, v. 119, n. 4, p. 1263–1276, 1 ago. 1996.

VAUGOYEAU, M. et al. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 146, n. 2, p. 852–863, maio 2007.

VENTRE-DOMINEY, J. Vestibular function in the temporal and parietal cortex: distinct velocity and inertial processing pathways. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 8, 4 jul. 2014.

VIBERT, D. Long-term Evolution of Subjective Visual Vertical after Vestibular Neurectomy and Labyrinthectomy. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 120, n. 5, p. 620–622, 8 jan. 2000.

VIBERT, D.; HÄUSLER, R.; SAFRAN, A. B. Subjective visual vertical in peripheral unilateral vestibular diseases. **Journal of vestibular research: equilibrium & orientation**, v. 9, n. 2, p. 145–52, 1999.

VON GIERKE, H. E.; PARKER, D. E. Differences in otolith and abdominal viscera graviceptor dynamics: implications for motion sickness and perceived body position. **Aviation, space, and environmental medicine**, v. 65, n. 8, p. 747–51, ago. 1994.

WAGNER, T. et al. Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. **NeuroImage**, v. 35, n. 3, p. 1113–1124, 15 abr. 2007.

YANG, T. H. et al. Topology of brainstem lesions associated with subjective visual vertical tilt. **Neurology**, v. 82, n. 22, p. 1968–1975, 2014.

YELNIK, A. P. et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. **Stroke**, v. 33, n. 9, p. 2247–2253, 2002.

YI, Y. G. et al. The effect of transcranial direct current stimulation on neglect syndrome in stroke patients. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 40, n. 2, p. 223–229, 2016.

ZWERGAL, A. et al. A bucket of static vestibular function. **Neurology**, v. 72, n. 19, p. 1689–1692, 12 maio 2009.

ZWERGAL, A.; CNYRIM, C.; ARBUSOW, V. Unilateral INO is associated with ocular tilt reaction in pontomesencephalic lesions INO plus. 2008.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

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

**PESQUISADORES:** Taiza Elaine Grespan Santos.

**PESQUISADORES COLABORADORES:** João Pereira Leite, Octavio Marques Pontes-Neto, Bruma Pileggi Rimoli, Diandra Bosi Favoretto, Luan Rafael Aguiar dos Santos, Thiago Bronhara e Eduardo Bergonzoni Junqueira.

**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 **sujeito de pesquisa**. No termo de consentimento, “você” sempre se refere ao sujeito 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. Isto lhe dará tempo para pensar no assunto 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 pode conter palavras que você não compreenda. Por favor, peça que a equipe do estudo explique qualquer coisa que você não entenda com clareza. Este termo 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.

**Por que esta pesquisa está sendo realizada?**

O desequilíbrio é um problema que faz parte dos sintomas de pessoas que sofrem um AVC (Acidente Cerebral Encefálico), e pode atrapalhar muito as atividades no dia-a-dia, além de prejudicar as mudanças de posturas, a maneira de andar, que sempre são um grande risco. A maneira como permanecemos a posição vertical influencia o controle do equilíbrio postural e alterações das percepções da posição vertical são frequentes em pacientes com AVC. Por isso, pesquisas são necessárias para conhecermos melhor as áreas do cérebro que são responsáveis pelas percepções da posição vertical e pesquisas para encontrarmos estratégias para o tratamento

de pessoas que têm desequilíbrio postural devido a alterações das percepções da posição vertical.

#### **Do que vou participar?**

Você vai participar de um estudo para verificar as áreas do cérebro que são responsáveis pela percepção da vertical e do controle postural e se a Estimulação Magnética Transcraniana (*estimulação do cérebro*) pode influenciar na percepção da vertical e no controle postural de sujeitos saudáveis e de sujeitos que tiveram um AVC.

#### **Quais pessoas participarão deste estudo?**

Participarão deste estudo pessoas saudáveis (Grupo 1) e pessoas com AVC (Grupo 2) atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto maiores de 18 anos. Você está sendo convidado a fazer parte do Grupo 2.

#### **O que vai ser feito e porquê? É algo experimental?**

Primeiro, será marcado um exame de ressonância magnética para verificar as características da lesão causada pelo AVC. No mesmo dia, será realizado um exame de ressonância magnética funcional onde pediremos para você identificar figuras. Estes exames não causam dor. Você apenas deverá permanecer deitado durante 40 minutos. Os exames serão analisados por um médico radiologista e o resultado será entregue a você ou seu responsável legal.

Em outro dia, você comparecerá no hospital para realizar as avaliações clínicas. Serão feitas algumas perguntas sobre seu histórico clínico. Depois, iremos testar a sua percepção da posição vertical e horizontal. Na primeira avaliação deste dia, você irá colocar uma linha na posição vertical usando os óculos de realidade virtual ou o método do balde. Em seguida, você ficará sentado em uma cadeira e tentará, com os olhos fechados, colocar o seu corpo na vertical e, por último, irá segurar um bastão e também com os olhos fechados colocá-lo na vertical. O último exame chamado posturografia, será feito por um aparelho que mede o quanto você oscila quando está parado. Para isso você ficará sentado e em pé, se possível, com os olhos abertos e fechados enquanto o aparelho avalia seu equilíbrio. Vamos verificar se você está apresentando negligência espacial unilateral, que é a dificuldade de responder qualquer estímulo (visual, sonoro, tato) em um dos lados do corpo. Nesta avaliação você terá que encontrar linhas e estrelas em uma folha de papel.

Durante os testes haverá um profissional próximo a você para garantir a sua segurança caso haja desequilíbrio. Mas se houver algum desconforto em qualquer momento o pesquisador será responsável pelo seu acompanhamento. Você não sentirá dor durante os testes. Caso necessário, sempre haverá outros profissionais da saúde (médico e profissionais da enfermagem) além dos pesquisadores para ajudá-lo.

Em um outro dia, você comparecerá no hospital para receber a **Estimulação Magnética Transcraniana**. Depois da estimulação serão repetidos os testes das percepções da posição vertical e posturografia.

Em outros dias, você comparecerá no hospital para receber a **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua** enquanto está sentado em uma cadeira que avalia seu equilíbrio nesta posição chamada posturografia. Depois da estimulação serão repetidos os testes das percepções da posição vertical ou equilíbrio da postura.

Durante este estudo, metade dos participantes serão sorteados e farão uso do mesmo aparelho sem estimular o cérebro (aparelho ficará desligado), para que os pesquisadores possam avaliar se este tratamento tem realmente efeito. Nem você e nem os pesquisadores saberão se você está recebendo a estimulação ou não, pois a aplicação é idêntica. Depois que todos as avaliações forem realizadas poderemos informá-lo se recebeu estimulação ou não. Além disso, serão realizados dois exames para melhor entendimento da estimulação que será aplicada. A primeiro chama-se Doppler Transcraniano, o qual avaliara o fluxo sanguíneo cerebral. O segundo exame será o Eletroencefalograma, técnica que verificará a corrente elétrica durante a comunicação cerebral. Ambas são técnicas de avaliação não invasivas e de fácil aplicação.

Você poderá ser fotografado ou filmado, mas sua identidade não será revelada em momento algum. Estas imagens poderão ser utilizadas para fins didáticos e apresentação de trabalhos científicos. A segurança, controle, utilização e descarte das imagens serão realizados apenas pela pesquisadora responsável.

A estimulação do cérebro já é usada no tratamento de muitas doenças, porém não se sabe se ela ajuda no tratamento de pessoas com alterações das percepções da posição vertical e do controle postural é considerado um **procedimento experimental**. Você deverá comparecer em mais duas consultas agendadas, após 3 meses e após 6 meses para uma avaliação do seu estado e efeito do tratamento.

#### **Como isso é feito? Estarei correndo algum risco?**

O aparelho ficará encostado na sua cabeça durante 15 minutos. Ele produz “ondas magnéticas” (como um ímã), sem choques, cortes ou cirurgias. Estas “ondas” ativam o cérebro.

Durante a estimulação podem surgir sensações e contrações fracas na face. Os parâmetros utilizados não induzem convulsões, ou seja, nunca houve relatos de pessoas que tiveram convulsões após esta estimulação com uma frequência de 1Hz. Você poderá ter alterações apenas passageiras das percepções espacial e da posição vertical. Os ruídos do aparelho podem causar dor de cabeça que melhora com analgésicos comuns. Durante a ETCC, dois eletrodos serão posicionados em sua cabeça e durante alguns minutos (máximo 20 min) uma corrente elétrica de baixa intensidade e não dolorosa será aplicada. Em 3 dias a posição dos eletrodos será na região superior da cabeça e em outros 3 dias a posição dos eletrodos será atrás das orelhas. O estudo oferece risco mínimo à saúde uma vez que as técnicas terapêuticas empregadas já são bem estabelecidas e serão realizadas sob supervisão de pesquisadores experientes. É possível que no início da estimulação você sinta formigamento e/ou coceira fracas na cabeça, mas desaparecerão em alguns minutos. Você poderá ter alterações apenas passageiras das percepções espacial e da posição vertical. Todos os cuidados serão tomados para evitar estas complicações e o pesquisador estará ao seu lado durante todas as sessões que poderão ser interrompidas por qualquer motivo, a qualquer momento.

#### **Quais os benefícios com a participação neste estudo?**

Não pode ser garantido nenhum benefício com a sua participação neste estudo. Sua participação neste estudo pode ajudar outras pessoas no futuro, principalmente pessoas que tiveram lesões no cérebro como o 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 a 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 salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Você terá a disponibilidade de assistência no HCFMRPUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

#### **Contato em caso de qualquer dúvida ou necessidade**

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs. Para esclarecimento de dúvidas, entre em contato com o CEP no número: (16) 3602-2228.

Você poderá entrar em contato também com os pesquisadores:

Profª. Dra. Taiza E. G. Santos. Telefones: (16) 99145-1126 / (16) 3602-1202.

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

Fisioterapeuta Luan Rafael Aguiar dos Santos. Telefone: (71) 99404-0690.

Nome do participante de pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante de pesquisa: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador (a): \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador (a): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - Ficha de Avaliação do Estudo I – Coorte Prospectivo

### Identificação

Paciente: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M Mão dominante: ( ) direita ( ) esquerda

Profissão: \_\_\_\_\_

Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_

Data do Ictus: \_\_\_\_\_ Data internação UE: \_\_\_\_\_

Data da avaliação UE: \_\_\_\_\_ Data da alta UE: \_\_\_\_\_

### História prévia

Antecedentes pessoais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Doença Cardíaca ( ) \_\_\_\_\_ Alterações Ortopédicas ( ) \_\_\_\_\_  
 Labirintopatia ( ) Depressão ( ) Demência ( ) TCE ( )

Outros: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antecedente comportamental: Tabagismo ( ) Alcoolismo ( ) Drogas Ilícitas ( )

AVC prévio: ( ) Sim ( ) Não Rankin prévio: \_\_\_\_\_

Medicamentos de uso contínuo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### História atual

Data e hora Ictus AVC: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Tipo de AVC: Isquêmico ( ) Hemorrágico ( )

Hemisfério cerebral: Direito ( ) Esquerdo ( )

Transformação hemorrágica: ( ) Sim ( ) Não Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tomografia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ressonância Magnética: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos em uso hospitalar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Avaliação Oculomotricidade**Rastreio: Normal ( ) Alterado ( )  
\_\_\_\_\_Movimento sacádico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )  
\_\_\_\_\_Optocinéticos: Normal ( ) Alterado ( )  
\_\_\_\_\_Reflexo Vestíbulo-Ocular (RVO): Normal ( ) Alterado ( )  
\_\_\_\_\_Teste de Dix-Hallpike (VPPB): Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( )  
E ( )Manobra de Pagnini-Mc Clure (VPPB): Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma:  
D ( ) E ( )*Thrust* cefálico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )*Shake* cefálico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Avaliação VV**

	VV treino	Lado de início
1		
2		
3		
4		

	VV	Lado de início
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Média SVV &gt; 2.0°: ( ) Sim ( ) Não

## APÊNDICE C - Ficha de Avaliação do Estudo II – Série de Casos

## FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

## Protocolo de Estimulação HD-ETCC

Data TCLE: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M Mão dominante: ( ) direita ( ) esquerda

Profissão: \_\_\_\_\_

Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_

Data do Ictus: \_\_\_\_\_ Data internação UE: \_\_\_\_\_

Data da alta UE: \_\_\_\_\_

Antecedentes pessoais: \_\_\_\_\_

Tipo de AVC e Hemisfério Cerebral: \_\_\_\_\_

Tomografia: \_\_\_\_\_

Ressonância Magnética: \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_

**Avaliação Oculomotricidade**

Rastreio: Normal ( ) Alterado ( )

Movimento sacádico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )

Optocinéticos: Normal ( ) Alterado ( )

Reflexo Vestíbulo-Ocular (RVO): Normal ( ) Alterado ( )

Teste de Dix-Hallpike (VPPB): Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )

Manobra de Pagnini-Mc Clure (VPPB): Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )

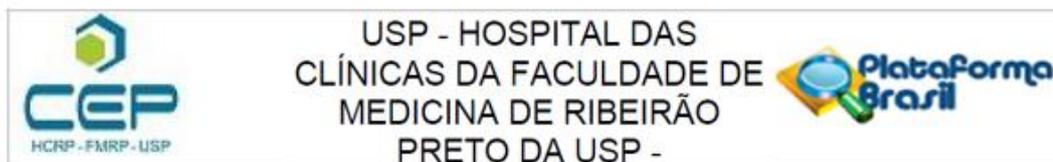
Thrust cefálico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )

Shake cefálico: Normal ( ) Alterado ( ) / Lado do sintoma: D ( ) E ( )



## ANEXOS

### ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Taiza Elaine Grespan dos Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 10

**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:** 3.454.185

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

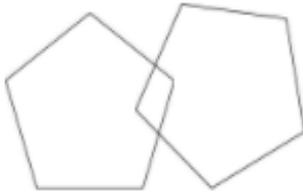
RIBEIRAO PRETO, 15 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
 (Coordenador(a))

## ANEXO B – Miniexame do Estado Mental (MEEM)

## Mini Mental State Examination (MMSE)

Orientação Temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?	( )
	Em que dia da semana estamos?	( )
	Que dia do mês é hoje?	( )
	Em que mês estamos?	( )
	Em que ano estamos?	( )
Orientação Espacial (5 pontos)	Em que local estamos?	( )
	Que local é este aqui?	( )
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?	( )
	Em que cidade nós estamos?	( )
	Em que estado nós estamos?	( )
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO.	( )
Atenção e Cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$	( )
Memória de Evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?	( )
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e Caneta	( )
REPETIR (1 ponto)	"Nem aqui, nem ali, nem lá".	( )
Comando de Estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão.	( )
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido	( )
Le e Executar (1 ponto)	Feche seus olhos	( )
Copiar Diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção 	( )
<b>TOTAL</b>		<b>CLASSIFICAÇÃO</b>

ANEXO C – Versão Brasileira da Escala *NIHSS*

<i>Instruções para o paciente</i>	Definição da Escala	Escore	Hora
<p><b>1a. Nível de consciência</b> O investigador deve escolher uma resposta mesmo se um a avaliação completa é prejudicada por obstáculos como um tubo orotraqueal, barreiras de linguagem, trauma ou curativo orotraqueal. Um 3 é dado apenas se o paciente não faz nenhum movimento (outro além de postura reflexa) em resposta à estimulação dolorosa.</p>	<p>0 = Alerta; responde com entusiasmo.</p> <p>1 = Não alerta; mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage.</p> <p>2 = Não alerta; requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não-estereotipados).</p> <p>3 = Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas ou totalmente irresponsivo, flácido e arreflexo.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>1b. Perguntas de Nível de Consciência</b> O paciente é questionado sobre o mês e a idade. A resposta deve ser correta – não há nota parcial por chegar perto. Pacientes com afasia ou esturpor que não compreendem as perguntas irão receber 2. Pacientes incapacitados de falar devido à intubação orotraqueal, trauma orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não-secundário à afasia receberão 1. É importante que somente a resposta inicial seja considerada e que o examinador não “ajude” o paciente com dicas verbais ou não-verbais.</p>	<p>0 = Responde a ambas as questões corretamente.</p> <p>1 = Responde a uma questão corretamente.</p> <p>2 = Não responde nenhuma questão corretamente.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>1c. Comandos de Nível de Consciência</b> O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e então abrir e fechar a mão parética. Substitua por um único comando de um único passo se as mãos não podem ser utilizadas. É dado crédito se uma tentativa inequívoca é feita, mas não completada devido à fraqueza. Se o paciente não responde ao comando, a tarefa deve ser demonstrada a ele (pantomima) e o resultado registrado (i.e., segue um ou nenhum ou ambos os comandos). Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dados comandos únicos compatíveis. Somente a primeira tentativa é registrado.</p>	<p>0 = Realiza ambas as tarefas corretamente.</p> <p>1 = Realiza uma tarefa corretamente.</p> <p>2 = Não responde nenhuma questão corretamente.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>2. Melhor olhar conjugado</b> Somente os movimentos oculares horizontais são testados. Movimentos oculares voluntários ou brefelxos (óculo-cefálico) recebem nota, mas a prova calórica não é usada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que pode ser sobreposto por atividade voluntária ou reflexa, o escore será 1. Se o paciente tem uma paresia de nervo periférica isolada (NC III IV ou VI), marque 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ocular, curativos, cegueira preexistente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo investigador. Estabelecer contato visual e, então, mover-se perto do paciente de um lado para outro, pode esclarecer a presença de paralisia do olhar.</p>	<p>0 = Normal:</p> <p>1 = Paralisia parcial de olhar. Este escore é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar.</p> <p>2 = Desvio forçado ou paresia total do olhar que não podem ser vencidos pela manobra óculo-cefálica.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

<i>Instruções para o paciente</i>	Definição da Escala	Score	Hora
<p><b>3 – Visual</b> Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente deve ser encorajado, mas se olha para o lado do movimento dos dedos, deve ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Marque 1 somente se uma clara assimetria, incluindo quadrantanopsia, for encontrada. Se o paciente é cego por qualquer causa, marque 3. Estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver uma extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder questão 11.</p>	<p>0 = Sem perda visual.</p> <p>1 = Hemianopsia parcial: 2 = Hemianopsia completa: 3 = Hemianopsia bitemporal (cego, incluindo cegueira cortical).</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>4. Paralisia Parcial</b> Pergunte ou use pantomima para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou sorrir e fechar os olhos. Considere a simetria de contração facial em resposta a estímulo doloroso em paciente pouco responsivo ou incapaz de compreender. Na presença de trauma/curativo facial, tubo orotraqueal, esparadrapo ou outra barreira física que obscureça a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.</p>	<p>0 = Movimentos normais simétricos 1 = Paralisia facial leve (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso).</p> <p>2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior na face).</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>5 – Motor para braços</b> O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços (palmas para baixo) a 90° (se sentado) ou a 45° (se deitado). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pelo braço não-parético. Somente no caso de amputação ou de fusão de articulação no ombro, o item deve ser considerado não-testável (NT) e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.</p>	<p>0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por 10 segundos completos. 1 = Queda; mantém braço a 90° (ou 45°), porém este apresenta queda antes dos 10 segundos completos; não toca a cama ou suporte. 2 = Algum esforço contra gravidade; o braço não atinge ou não mantém 90° (ou 45°), cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra gravidade; braço despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular,</p> <p>explique _____</p> <p>5a – Braço 1      5b. Braço 2</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>6a Motor para pernas</b> A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30° (sempre na posição supina). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pela perna não-parética. Somente em caso de amputação ou de fusão da articulação no quadril, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.</p>	<p>0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por 5 segundos completos. 1 = Queda; mantém a perna a 30°, porém esta apresenta queda antes dos 5 segundos completos; não toca a cama ou suporte. 2 = Algum esforço contra gravidade; a perna não atinge ou não mantém 30°, cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra gravidade; perna despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular,</p> <p>explique _____</p> <p>6a – Perna 1      6b. Perna 2</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

<p><b>7. Ataxia de membros</b> Este item avalia se existe evidência de uma lesão cerebelar unilateral. Teste com os olhos abertos. Em caso de defeito visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes index-nariz e calcanhar-joelho são realizados em ambos os lados, e a ataxia é valorizada, somente, se for desproporcional a fraqueza. A ataxia é considerada ausente no paciente que não pode entender ou está hemiplégico. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulações, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha. Em caso de cegueira, teste tocando o nariz, a partir de uma posição com os braços estendidos.</p>	<p>0 = Ausente 1 = Presente em 1 membro 2 = Presente em dois membros NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>8. Sensibilidade</b> Avalie sensibilidade ou mímica facial ao beliscar ou retirada do estímulo doloroso em paciente torporoso ou afásico. Somente se a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é registrada como anormal e o examinador deve testar tantas áreas do corpo (braços [exceto mãos]), pernas, tronco e face) quantas forem necessárias para checar acuradamente um perda hemisensitiva. Um escore de 2, "grave ou total" deve ser dado somente quando uma perda grave ou total da sensibilidade pode ser claramente demonstrada. Portanto, pacientes em estupor e afásicos irão receber provavelmente 1 ou 0. O paciente com AVC de tronco que tem perda de sensibilidade bilateral recebe 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, marque 2. Pacientes em coma (item 1a=3) recebem arbitrariamente 2 neste item.</p>	<p>0 = Normal; nenhuma perda. 1 = Perda sensitiva leve a moderada; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou diminuída do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar, mas o paciente está ciente de que está sendo tocado. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>9. Melhor linguagem</b> Uma grande quantidade de informações acerca da compreensão pode obtida durante a aplicação dos itens precedentes do exame. O paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo no quadro em anexo, a nomear os itens na lista de identificação anexa e a ler da lista de sentença anexa. A compreensão é julgada a partir destas respostas assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere com os testes, peça ao paciente que identifique objetos colocados em sua mão, repita e produza falas. O paciente intubado deve ser incentivado a escrever. O paciente em coma (item 1A=3) receberá automaticamente 3 neste item. O examinador deve escolher um escore para pacientes em estupor ou pouco cooperativos, mas a pontuação 3 deve ser reservada ao paciente que está mudo e que não segue nenhum comando simples.</p>	<p>0 = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia da fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das idéias, expressão ou forma de expressão. A redução do discurso e/ou compreensão, entretanto, dificulta ou impossibilita a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador pode identificar figuras ou item da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; grande necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o ouvinte carrega o fardo da comunicação. O examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. 3 = Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

<p><b>10. Disartria</b> Se acredita que o paciente é normal, uma avaliação mais adequada é obtida, pedindo-se ao paciente que leia ou repita palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser graduada. Somente se o paciente estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas a produção da fala, este item deverá ser considerado não testável (NT). Não diga ao paciente porque ele está sendo testado.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Disartria leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses, pode ser entendido, com alguma dificuldade. 2 = Disartria grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de disfasia ou com disfasia desproporcional, ou é mudo/anártrico. NT = Intubado ou outra barreira física; explique _____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência)</b> Informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o paciente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea; e os estímulos cutâneos são normais, o escore é normal. Se o paciente tem afasia, mas parece atentar para ambos os lados, o escore é normal. A presença de negligência espacial visual ou anosagnosia pode também ser considerada como evidência de negligência. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.</p>	<p>0 = Nenhuma anormalidade. 1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. 2= Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
	<p>TOTAL=</p>		

ANEXO D – Escala de Rankin modificada (*ERm*)

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	<b>Nenhuma deficiência significativa, a despeito sintomas</b> Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	<b>Leve deficiência</b> Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	<b>Deficiência moderada</b> Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	<b>Deficiência moderadamente grave</b> Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	<b>Deficiência grave</b> Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

ANEXO E – Versão traduzida da Burke Lateropulsion Scale (*Escala de Burke*)

<b>Critério</b>	<b>Situação observada</b>	<b>Pontos</b>
ROLAR (utilizar a técnica <i>log roll</i> para avaliar a reposta do paciente. Pontuar a resistência mais evidente e adicionar 1 ponto, caso haja resistência para os dois lados)	Nenhuma resistência ao rolar.	0
	Resistência leve.	2
	Resistência moderada.	3
	Resistência forte.	4
	Adicionar um ponto se a resistência ocorrer para as duas direções.	1
SENTADO (pontuar a resistência do paciente à correção da postura realizada pelo examinador)	Nenhuma resistência ao posicionamento passivo para a posição sentada na vertical.	0
	Resistência voluntária ou reflexa no tronco por meio do uso dos membros superiores e inferiores observada apenas nos 5 graus finais próximos da vertical.	1
	Movimentos de resistência observados apenas entre 5 e 10 graus em relação à vertical.	2
	Movimentos de resistência observados quando há inclinação maior do que 10 graus em relação à vertical.	3
ORTOSTATISMO (pontuar a resistência do paciente à correção da postura realizada pelo examinador)	Nenhuma resistência é observada ao transferir para o lado não acometido.	0
	Leve resistência para transferir para o lado não acometido.	1
	Moderada resistência para transferir para o lado não acometido é observada. Apenas uma pessoa é requerida para a transferência.	2
	Significativa resistência é observada para transferir para o lado não acometido. Duas ou mais pessoas são requeridas para transferir o paciente, devido à gravidade do comportamento de empurrar.	3
DEAMBULAÇÃO (pontuar a resistência realizada pelo paciente durante sua transferência na posição sentada de uma superfície para outra, realizada passivamente pelo examinador)	Nenhum comportamento de empurrar é observado.	0
	Leve comportamento de empurrar é observado.	1
	Moderado comportamento de empurrar é observado com a deambulação.	2
	Forte comportamento de empurrar é observado; são necessários dois indivíduos para deambular com o paciente, ou a deambulação é impossível, devido à gravidade do fenômeno de empurrar.	3

## ANEXO F – Versão traduzida da Scale for Contraversive Pushing (SCP)

Critério	Situação observada	Pontos
POSTURA (simetria da postura espontânea, quando sentado e em ortostatismo)	Inclinação grave da postura com queda para o lado contralateral à lesão encefálica (lado acometido pela paresia/plegia).	1
	Inclinação grave da postura sem queda para o lado contralateral à lesão encefálica (lado acometido pela paresia/plegia).	0,75
	Inclinação moderada da postura sem queda para o lado contralateral à lesão encefálica (lado acometido pela paresia/plegia).	0,25
EXTENSÃO (abdução e extensão dos membros não acometidos para se empurrar utilizando a superfície de contato, quando sentado e em ortostatismo)	Extensão e/ou abdução do membro inferior ou superior mesmo quando em repouso.	1
	Extensão e/ou abdução do membro inferior ou superior apenas quando a posição é mudada.	0,5
	Sem extensão.	0
RESISTÊNCIA (resistência à correção passiva para a postura correta – vertical)	Resistência.	1
	Não ocorre resistência.	0

## ANEXO G – Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

Nome: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

Assinale:

(+ ) = realiza maioria das vezes

(+ +) = sempre realiza

Faz-se uma marca em cada coluna, caso a probabilidade de uso da mão direita e esquerda seja a mesma.

		Esquerda	Direita
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Uso de tesouras		
5	Escovar os dentes		
6	Uso de Faca (sem garfo)		
7	Uso de colher		
8	Uso de vassoura (mão superior)		
9	Ascender um fósforo (mão do fósforo)		
10	Abrir uma caixa (mão da tampa)		

## ANEXO H – Escala para Avaliação de Anosognosia

---

**PONTUAÇÃO.....CARACTERÍSTICA**

00 – A desordem é espontaneamente reportada ou mencionada pelo paciente após uma pergunta geral sobre suas queixas.

01 – A desordem é reportada apenas após uma pergunta específica sobre a questão da força muscular dos membros afetados.

02 – A desordem é conhecida apenas após a demonstração através de técnicas de exame neurológico de rotina.

03 – Nenhum conhecimento da desordem pode ser obtida.

---

*Anosognosia é considerada apenas quando obtiver pontuação 03.*

**Pontuação obtida:** \_\_\_\_\_

ANEXO I – Medida de Independência Funcional (*MIF*)

Acompanhamento			
Data:			
I – Fonte de Informação: 1 – doente; 2 – família; 3 – outro			
II – Método: 1 – pessoalmente; 2 - telefone			
<b>Auto-cuidados</b>			
A. Alimentação			
B. Higiene Pessoal			
C. Banho			
D. Vestir metade superior			
E. Vestir metade inferior			
F. Utilização do vaso sanitário			
<b>Controle de Esfincteres</b>			
G. Controle da Urina			
H. Controle das fezes			
<b>Mobilidade</b>			
<i>Transferências</i>			
I. Leito, cadeira, cadeira de rodas			
J. Vaso sanitário			
K. Banheira, chuveiro			
<b>Locomoção</b>			
L. Marcha/cadeira de rodas			
M. Escadas			
<b>Comunicação</b>			
N. Compreensão			
O. Expressão			
<b>Cognição Social</b>			
P. Interação social			
Q. Resolução de problemas			
R. Memória			
<b>Total</b>			

Pontuação:

7 – Independência Completa

6 – Independência Modificada

5 – Supervisão ou Preparação

4 – Assistência com mínimo contato

3 – Assistência moderada

2 – Assistência máxima

1 - Assistência total

## ANEXO J – Índice de Barthel (IB)

<b>ATIVIDADE</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>
<b>ALIMENTAÇÃO</b> 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc, ou dieta modificada 10 = independente	
<b>BANHO</b> 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)	
<b>ATIVIDADES ROTINEIRAS</b> 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/dentes/barbear	
<b>VESTIR-SE</b> 0 = dependente 5 = precisa de ajuda mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zipers, laços, etc.)	
<b>INTESTINO</b> 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente	
<b>SISTEMA URINÁRIO</b> 0 = incontinente, ou cateterizado e incapaz de manejo 5 = acidente ocasional 10 = continente	

<p><b>USO DO TOILET</b>  0 = dependente  5 = precisa de alguma ajuda parcial  10 = independente ( pentear-se, limpar-se)</p>	
<p><b>TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA)</b>  0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado  5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar  10 = pouca ajuda (verbal ou física)  15 = independente</p>	
<p><b>MOBILIDADE (EM SUPERFICIES PLANAS)</b>  0 = imóvel ou &lt; 50 metros  5 = cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, &gt; 50 metros  10 = caminha com a ajuda de uma pessoa (verbal ou física) &gt; 50 metros  15 = independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) &gt; 50 metros</p>	
<p><b>ESCADAS</b>  0 = incapacitado  5 = precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado)  10 = independente</p>	