THIAGO MAZZOLI PEDROSO DE MORAES

Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave

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

Programa de Neurologia
Orientador: Prof. Dr Wellingson Silva Paiva

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Thiago Mazzoli Pedroso de
Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave / Thiago Mazzoli Pedroso de Moraes. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Função executiva 2.Lesões encefálicas 3.Realidade virtual 4.Traumatismos craniocerebrais 5.Treinamento cognitivo 6.Jogos de vídeo

USP/FM/DBD-499/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este estudo aos pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico em especial a todos que se disponibilizaram e participaram deste projeto. Espero que os resultados obtidos auxiliem na compreensão e avance um degrau no tratamento desses pacientes

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os pacientes que permitiram estudar suas condições e seus familiares que se disponibilizaram para acompanhar em todas as sessões.

Ao Prof Dr Wellingson Silva Paiva, meu orientador, que me deu todo suporte e liberdade para desenvolver este projeto e acreditou no meu potencial e neste estudo desde sua criação. Agradeço todas as suas ajuda, em principal a inicial para desenvolver este projeto, pois sem o seu suporte este trabalho não poderia ter sido realizado.

À Prof Dr Juliana Teixeira Fiquer que me orientou no meu primeiro projeto de iniciação científica e me auxiliou em todas as etapas de aprendizado científico. Agradeço por ter me ensinado a pensar de forma crítica, a elaborar um texto científico e lidar com todas as burocracias deste meio. Obrigado por toda a sua paciência e disponibilidade em todas as etapas iniciais dessa minha jornada. Você foi e é minha inspiração de profissional e almejo um dia possuir as suas habilidades.

Agradeço em especial a minha colega de trabalho e amiga Cintya Yukie Hayashi por todas as horas me escutando e ‘filosofando’ após longos dias de trabalho. Sua ajuda em todas as etapas me ajudou a manter minha sanidade e completar esse projeto. Sua dedicação e conhecimento é uma inspiração e meta para mim.

Agradeço aos meus amigos de infância, em especial ao Fabrizio Armando que apesar de não estar no meio científico sempre me escutou divagar sobre meu projeto, filosofia e diversos outros assuntos. Acredito que estaremos sempre competindo e agradeço por estar junto em diversas aventuras e jogatinas.

Agradeço a minha família que me deu todo o suporte emocional e financeiro em todas as etapas da minha vida. Ao meu pai, que esteve sempre presente e sempre confiou no meu potencial e nunca duvidou da minha capacidade de realizar qualquer coisa que eu colocasse na minha cabeça. Agradeço a minha mãe por todo seu ensinamento e me mostrar que existe mais coisa na vida do que apenas o raciocínio lógico.

Um agradecimento em especial a minha namorada Daniele Ferreira Rialto por estar sempre ao meu lado neste percurso e por toda sua paciência. Você é a que mais sofre por estar com uma pessoa tão difícil de se lidar e continua a cada dia me surpreendendo. Obrigado por me aguentar todos esses anos e aguentar quase todas as minhas peculiaridades, em especial minha dificuldade com normas sociais. Você é e sempre será uma das minhas maiores conquistas.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento deste projeto, processo nº 2016/11706-0

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monográficas. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de símbolos
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract

1. Introdução 21
2. Objetivos 7
2.1 Objetivo Primário 8
2.2 Objetivo Secundário 8
3. Revisão da Literatura 7
3.1 Traumatismo Cranioencefálico 10
3.1.1 Epidemiologia 10
3.1.2 Classificação do TCE 11
3.1.3 Alterações cognitivas e psicológicas no TCE 13
3.2 Avaliação Neuropsicológica 15
3.3 Realidade virtual 17
4. Métodos 10
4.1. Questões Éticas 26
4.2. Pacientes 26
4.2.1 Estratégias de recrutamento e adesão 29
4.2.2 Critérios de Inclusão 29
4.2.3 Critérios de Exclusão 29
4.3 Avaliação de dados sociodemográficos e clínicos 30
4.4 Avaliação Neuropsicológica 30

4.5 Avaliação de sintomas de depressão e ansiedade 35
4.6 Questionário de avaliação de sintomas de *Cybersickness* 36
4.7 Realidade Virtual 36
4.7.1 Materiais.....36
4.7.2 Protocolo de Treinamento Cognitivo.....38
4.8 Análise estatística 47
4.8.1 Tratamento dos dados ausentes 48
4.9 Financiamento.....49
5. Resultados.....51
5.1 Aspectos sociodemográficos e clínicos.....52
5.2 Avaliação neuropsicológica.....52
5.2.1. Funções Executivas.....52
5.2.3 Velocidade de processamento.....59
5.2.4 Q.I. Estimado 60
5.3 Avalição de Humor 62
5.4 Sessões de Realidade Virtual 64
5.4.1 Tempo das sessões de treinamento cognitivo.....65
5.4.2 Erros nas sessões de treinamento cognitivo 67
5.5 Avalição dos sintomas de *cybersickness* 68
6. DISCUSSÃO.....71
6.1 Limitações 76
7. Conclusão.....77
8. Referências.....77
9. Anexos.....77

Lista de abreviaturas e siglas

3D	Tridimensionais
ANP	Avaliação Neuropsicológica
AV	Ambiente Virtual
BDI-II	Beck Depression Inventory - II
BECK-A	Beck Anxiety Inventory
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test - Revised
CAVE	Computer Automatic Virtual Environment
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CPF	Córtex Pré-Frontal
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DK-2	Development Kit 2
ECG	Escala de Coma de Glasgow
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDT	Five Digit Test
FE	Funções Executivas
HMD	Head Mounted Display
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test
LOCF	Last Observation Carried Forward
MO	Memória Operacional
mWCST	Modified Wisconsin Card Sorting Test
OR	Oculus Rift
RC	Reabilitação Cognitiva
RM	Raciocínio Matricial
RV	Realidade Virtual
SD	Symbol Digit
SNL	Sequência de Número e Letras
SSQ	Simulator Sickness Questionnaire
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
Voc	Vocabulário

VP	Velocidade de Processamento
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale - III

Lista de símbolos

=	Igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
%	Porcento
p	Probabilidade de significância
r	Coeficiente de correlação de Pearson
r_s	Coeficiente de correlação de Spearman
mm	Milímitros
®	Marca registrada

Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição e ordem de aplicação da avaliação neuropsicológica e principal função cognitiva avaliada por cada elemento

Tabela 2. Características clínicas dos participantes do estudo

Tabela 3. Média (M) e Desvio Padrão (DP) dos resultados de Z escore da avaliação neuropsicológica aplicada na primeira (A1), segunda (A2) e terceira avaliação (A3)

Tabela 4. Apresentação do resultado do teste estatístico Shapiro-Wilk para os instrumentos da ANP, na primeira (A1), segunda (A2) e terceira avaliação (A3)

Tabela 5. Comparação entre as diferenças médias no Z escore entre avaliações.

Tabela 6. Medidas repetidas dos Z escore e pontuação ponderada nos instrumentos de avaliação de Função Executiva por avaliação

Tabela 7. Média (M) e Desvio Padrão (DP) do tempo em segundos até a loja de roupas (Ida), até o metrô (Volta) e tempo total (Total) por sessão.

Tabela 8. Média (M), Desvio Padrão (DP) e número máximo de erros totais cometidos pelos pacientes a partir da segunda sessão de treinamento cognitivo

Tabela 9. Média (M), Desvio Padrão (DP) e pontuação máxima no SSQ por sessão de treinamento cognitivo

Lista de figuras

Figura 1 – Apresentação do Sensorama, um dos primeiros dispositivos de imersão criado na década de 60

Figura 2 – Apresentação do sistema de realidade virtual – Computer Automatic Virtual Environment (CAVE)

Figura 3 – Diagrama de fluxo para seleção dos participantes com TCE moderado e grave a partir dos critérios de inclusão e exclusão deste estudo

Figura 4 – Parte superior: Controle Saitek (esquerda) e Logitech G430 (direita); Parte inferior: Oculus Rift (esquerda) e sensor de movimento (direita)

Figura 5 – Local de início no ambiente virtual do GTA-V na primeira sessão de treinamento cognitivo

Figura 6 – Círculo vermelho indica o local de início a partir da segunda sessão e término a partir do treinamento cognitivo 2

Figura 7 – Trajeto realizado dentro do metrô- Os números em vermelho indicam o trajeto realizado até a saída da estação-

Figura 8 – As enumerações 1 e 2 indicam a saída da estação do metrô- Os números 3 e 4 indicam o trajeto até o prédio em construção

Figura 9 – Trajeto realizado a partir do prédio em construção (número 1) até o complexo de roupas (número 4)

Figura 10 – Visão da entrada da loja de roupas “binco”

Figura 11 – Visão do interior da loja “binco”, estão circulados em vermelho os objetos que deveriam ser encontrados ao longo das sessões (camiseta regata vermelha, relógio de parede, chinelo azul e boné branco)

Figura 12 – Representação gráfica do tipo Boxplot dos escores compostos de Função Executiva, segundo período de avaliação

Figura 13 – Representação gráfica do tipo Boxplot do Z escore no teste FAS, segundo o período de avaliação

Figura 14 – Representação gráfica do tipo Boxplot do Z escore no teste mWCST, segundo período de avaliação

Figura 15 – Representação gráfica do tipo Boxplot dos escores compostos de memória por período de avaliação

Figura 16 – Representação gráfica do tipo Boxplot dos escores compostos de velocidade de processamento por período de avaliação

Figura 17 – Representação gráfica de dispersão entre as variáveis Q-I- Estimado e escores compostos de Funções Executivas

Figura 18 – Representação gráfica do tipo dispersão entre as pontuações no instrumento BDI-II e escores compostos de FE

Figura 19 – Representação gráfica do tipo dispersão entre as pontuações no instrumento BECK-A e escores compostos de FE

Figura 20 – Representação gráfica do tipo dispersão entre escores compostos de FE e tempo total das sessões (TT)

Figura 21 – Representação gráfica do tipo dispersão entre escores compostos de FE e tempo total das sessões (TT)

Figura 22 – Representação gráfica do tipo dispersão entre a média da pontuação no SSQ e ditância entre as pupilas-

RESUMO

Moraes TMP. *Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Intrudução: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das doenças mais incapacitantes do ponto de vista socioeconomico em adultos jovens. O comprometimento cognitivo causado às vítimas de TCE pode trazer prejuízos para a sociedade e sobrecarregar os familiares. Lesões frontais podem afetar as funções executivas (FE) que são habilidades e processos cognitivos fundamentais para o cotidiano do indivíduo. Até o momento não existem resultados satisfatórios com métodos de tratamentos convencionais para os distúrbios cognitivos, em especial disfunções executivas. O uso de realidade virtual (RV) imersiva pode proporcionar aos profissionais da saúde uma alternativa para treinamentos cognitivos que seriam muito custosos ou perigosos de serem realizados na vida real. **Objetivo:** avaliar possíveis efeitos precoce e tardio do treinamento cognitivo com RV sobre as funções executivas de pacientes com TCE moderado e grave **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico que avaliou 13 vítimas de TCE moderado e grave do sexo masculino. Foram realizadas 12 sessões de treinamento cognitivo com foco em funções executivas e com duração aproximada de 20 minutos cada. No final de cada sessão de treinamento cognitivo os participantes respondiam questionário de sintomas de *cybersickness*. Todos os participantes realizaram avaliação neuropsicológica (ANP) e avaliação de humor em três momentos (BDI-II e BAI): antes da intervenção (A1), em até uma semana após o término da última sessão de treinamento cognitivo (A2) e após três meses da última avaliação (A3). Os instrumentos da ANP foram focados em avaliar funções executivas, memória e velocidade de processamento. O desfecho primário desse estudo foi o escore composto dos instrumentos de funções executivas. **Resultados:** Os escores compostos de FE foram em média -1,33 (DP± 0,46), -1,13 (DP± 0,52) e -0,99 (DP± 0,64) nos momentos A1, A2 e A3, respectivamente. Houve diferença significativa entre os escores de FE (análise de variância ANOVA) e avaliações F (2,24) = 7,32, $p < 0,01$.

Análises post-hoc com correção de Bonferroni revelaram diferenças apenas entre A1 e A3 ($p = 0,02$). Foram realizadas análises individuais dos testes ($n = 5$) que compuseram o escore composto de FE e apenas o instrumento de avaliação de flexibilidade mental demonstrou diferença estatística entre A1 e A3 ($p < 0,01$). Observou-se ainda que pacientes que possuíram pior desempenho de FE em A1 cometeram mais erros ($r(11) = -0,85$, $p < 0,01$) e demoraram mais tempo para completar as sessões ($r_s = -0,71$, $p < 0,01$). As análises do efeito da intervençõe sobre velocidade de processamento ($p = 0,74$) e memória ($p = 0,26$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativa. Apesar dos pacientes possuírem pontuação menor na avaliação de humor entre as avaliações, não houve diferença estatística significativa. Os pacientes apresentaram poucos sintomas de cybersickness, pontuando em média 4,33 (DP± 4,06, pontuação máxima neste instrumento de 48 pontos) após as sessões. **Conclusão:** Os pacientes deste estudo conseguiram realizar todas as atividades propostas com pouco ou nenhum sintoma de *cybersickness*. O método proposto pode ser uma alternativa às técnicas convencionais e demonstrou um efeito preliminar sobre as funções executivas em pacientes com TCE moderado e grave.

Descritores: Função executiva; Lesões encefálicas; Realidade virtual; Traumatismos craniocerebrais; Treinamento cognitivo; Jogos de vídeo.

ABSTRACT

Moraes TMP. *Assessment of cognitive training method with virtual reality in patients with moderate and severe traumatic brain injury* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Traumatic Brain injury (TBI) is one of the most socioeconomically disabling diseases in young adults. TBI can cause cognitive impairment that might burden society and especially family members. Frontal injuries can affect executive functions (EF) which are fundamental skills and cognitive processes for the individual’s daily life. So far, there are no satisfactory results with conventional treament methods for cognitive disorders following TVI, especially executive dysfunctions. Immersive Virtual Reality (VR) can provide an alternative for cognitive training that would be too costly or dangerous to perform in real life. **Objetive:** To evaluate possible effects with cognitive training on EF with moderate and severe TBI. **Methods:** This was a prospective, unicentric study that evaluated data from 13 male vicims of moderate and severe TBI. Patients were submitted to 12 cognitive training sessions focused on executive functions and lasting approximately 20 minutes each. At the end of each cognitive training session participants answered a cybersickness symptoms questionnaire. All patients underwent neuropsychological (ANP) and mood assessment at three states: before the intervention (A1), within one week after the end of the last cognitive training session (A2) and after three months of last evaluation (A3). The ANP instruments were focused on evaluating EF, memory and processing speed. The primary outcome of this study was the composite score of EF instruments. **Results:** The EF composite scores were -1,33 (DP± 0,46), -1,13 (DP± 0,52) and -0,99 (DP± 0,64) at times A1,A2 and A3, respectively. A one-way repeated measures ANOVA was conducted and the intervention elicited statistically significant changes in EF over time F (2,24) = 7,32, $p < 0,01$. Post hoc analysis with a Bonferroni adjustment revealed that composite scores of EF was only statistically significantly increased from A1 to A3 ($p = 0,02$). Individual analyzes of each instrument that were part of EF composite scores ($n = 5$) revealed that only the mental flexibility assessment instrument showed statistical difference and only between A1 and A3 ($p < 0,01$). We

also observed that patiets with worse EF performance in A1 made more mistakes ($r(11) = -0,85$, $p < 0,01$) and took longer time to complete the sessions ($r_s = -0,71$, $p < 0,01$). However, analysis of the effect of the intervention on processing speed ($p = 0,74$) and memory ($p = 0,26$) showed no statistically significant differences between evaluations. Patients had a lower depression and anxiety score between evaluations, but there was no statistically significant differente. Patients had few symptoms of cybersickness with an average of 4,33 points (SD± 4,06, maximum score of the instrument = 48) after the sessions. **Conclusion:** Patients in this study were able to perform all proposed activities with little to no symptoms of cybersickness. The proposed method may be an alternative to conventional techniques and has demonstrated a preliminary effect on EF in patients with moderate to severe TBI.

Descriptors: Executive functions; Brain injuries; Virtual reality; Craniocerebral trauma; Cognitive training; Video games.

1. Introdução

Traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma lesão traumática devido a causas externas com grande impacto negativo na qualidade de vida das vítimas e cuidadores (1, 2). De forma geral, traumas atingem principalmente a faixa etária jovem e em maioria do sexo masculino economicamente ativa da população. O TCE em especial ainda é um dos principais responsáveis por mortalidade e sequelas cognitivas e/ou motoras pelo mundo (3). Dessa forma, somando o tipo de população afetada com os desfechos hospitalares, o TCE exerce um grande impacto socioeconômico em todo o mundo (4).

Apesar de medidas de prevenção, quedas e acidentes automobilíticos são os principais mecanismos de TCE e se concentram nas faixas etárias de adultos jovens e idosos (5). Apesar dos dados epidemiológicos no Brasil serem escassos, estima-se uma incidência de 360 para cada 100 000 habitantes de TCE no país (6). O TCE é responsável ainda por cerca de 9% da mortalidade global e para cada morte, somam-se o custo de centenas de atendimentos de urgência e milhares de consultas em diversas especialidades (7).

É possível classificar o TCE a partir do mecanismo de trauma, gravidade clínica, achados radiológicos, e processos anatomopatológicos. As classificações são necessárias, pois o TCE é uma condição muito heterogênea e cada situação necessita de cuidados específicos. A uniformização dos registros permite identificar fatores de prognóstico e ajuda na escolha adequada de estratégias terapêuticas que possam minimizar os prejuízos causados (8). Entretanto, o atendimento em países em desenvolvimento necessita de melhorias, pois ainda carece de qualidade e padronização (9).

Os efeitos prejudiciais causados pelo TCE são resultados da combinação de lesões primárias e secundárias. As lesões primárias ocorrem no momento do trauma pela transferência de energia cinética às estruturas encefálicas. Enquanto as secundárias ocorrem após o traumatismo, até semanas depois do trauma e são caracterizadas por eventos celulares e moleculares (10, 11). Do ponto de vista

neurológico, os prejuízos causados pelo TCE incluem alterações cognitivas, comportamentais e sensitivo-motoras (12). A cognição pode ser entendida como todo e qualquer processo envolvido na aquisição de conhecimento e desenvolvimento intelectual do indivíduo. As alterações cognitivas podem ser transitórias (13), porém em lesões moderadas e graves os prejuízos tendem a ser duradouros (14).

Apesar dos efeitos disruptivos na cognição dos pacientes de TCE serem bem conhecidos, o seu tratamento ainda é um grande desafio (15). As terapias medicamentosas não tem demonstrado resultados positivos enquanto treinamentos e reabilitações cognitivas possuem resultados heterogêneos (16, 17). Avanços recentes em interfaces de interação computador-homens têm contribuído para o desenvolvimento de abordagens inovadoras para a reabilitação cognitiva (18).

A Realidade Virtual (RV) é um tipo de tecnologia que tem contribuído de forma relevante para a reabilitação neuropsicológica em pacientes com lesões cerebrais adquiridas (18). Parte dessa contribuição é a capacidade da RV gerar ambientes padronizados, replicáveis e ecológicos, que seriam difíceis de serem entregues e controlados no mundo real (19). Por exemplo, atravessar uma rua ou dirigir um carro, sãs atividades perigosas e custosas de serem praticadas na vida real. Os ambientes virtuais permitem que estas atividades possam ser praticadas de forma segura e relativamente barata (20). A implementação de ambientes que utilizem RV permite ainda o envolvimento ativo de especialistas e cuidadores na modificação das tarefas de acordo com as necessidades e dificuldades do paciente (18).

De forma geral, a RV pode ser definida como processos computadorizados, tridimensionais (3D) que respondem em tempo real à interação do indivíduo (21). É baseada em componentes psicofísicos que consistem de sensações visuais, táteis e/ou sinestésicas. Os ambientes virtuais podem variar entre, totalmente imersivos a não imersivos, dependendo do grau de isolação do indivíduo do mundo real. Um dos dispositivos mais populares é o *Head-Mounted Display* (HMD), pois tem um grande potencial de isolar o usuário do mundo real (21). Recentemente, novos HMD de relativo baixo custo e alto grau de performance, permitiram o aperfeiçoamento na

tecnologia de exibição imersiva (22, 23). A partir de tecnologias mais otimizadas é possível melhoras as renderizações 3D e obter simulações mais reais que podem contribuir para o efeito de generalização do aprendizado e imersão do indivíduo (24)

Estudos de revisão da literatura, demonstraram evidências favoráveis no uso de RV para avaliação (19) e reabilitação cognitiva e/ou motora (25) em diversas patologias. A RV pode ser utilizada ainda para treinamento de habilidades específicas, treinamentos militares, no tratamento de fobias (26) e estrese pós-traumático(27, 28). A tecnologia de RV foi utilizada para aprimorar e complementar o treinamento motor de pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (AVC) (25). Cirurgiões que receberam treinamento em RV realizaram colecistectomia laparoscópica, com menos erros, com economia de movimento e foram mais velozes quando comparados com grupo controle (29). Em uma amostra de seis pacientes com negligência visual, após o uso de RV estes pacientes conseguiram alcançar o objeto no espaço negligenciado após três sessões (30). Um estudo exploratório com 8 pacientes que sofreram TCE grave demonstrou melhora em atenção sustenta, velocidade de processamento e flexibilidade mental após 48 sessões de treino cognitivo (31). O uso específico de RV imersiva também aparenta possuir desfecho favorável para reabilitação cognitiva de TCE (32). Entretanto, a maioria dos estudos focados na reabilitação cognitiva em TCE são exploratórios, não randomizados e sem grupo controle.

Apesar dos resultados positivos de intervenções que utilizaram RV, o recente avanço dessa tecnologia e incorporação de HMD trazem alguns questionamentos (33). Uma grande desvantagem desse tipo de tratamento é a possibilidade de induzir sintomas desconfortáveis, como os efeitos adversos de *cybersickness*. *Cybersickness* ocorre quando há a interação entre o usuário e imagens 3D em movimento. Essa interação pode causar sintomas de náusea, dor de cabeça, alteração no equilíbrio, enjoou, calor, entre outros (34, 35). Em comparação com outros dispositivos de RV, o HMD possui relatos mais elevados de náusea e desorientação (36). Ainda não existe uma teoria definitiva que explique as causas e que consiga prever qual tipo de pessoa irá sofrer os sintomas de *cybersickness* e com qual intensidade (37). Entretanto, uma das teorias que parece explicar boa parte dos sintomas é a da incongruência entre o

sistema vestibular e visual. O indivíduo que está imerso em RV pode sentir que está se movimentando ao observar imagens em movimento enquanto está fisicamente parado. Esta incongruência com o que está sendo estimulado no sistema visual não condiz com o que está sendo percebido pelo sistema vestibular (37). Entretanto, pacientes neurológicos não possuíram riscos maiores de desenvolver *cybersickness* quando comparados com grupo de indivíduos não neurológicos (38).

Além dos possíveis sintomas desconfortáveis, outra dificuldade inerente de treinamentos e reabilitações cognitivas é a análise de transferência e generalização do que foi praticado. Há ainda a limitação de quais atividades podem ser utilizadas, pois jogos comerciáveis são projetados apenas para entretenimento e podem ser muito complexos para indivíduos com prejuízos cognitivos (27).

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os efeitos precoce e tardio do treinamento cognitivo em realidade virtual sobre as funções executivas de pacientes com TCE moderado e grave.

2.2 Objetivo Secundário

a) Avaliar a tolerabilidade do uso de RV Imersiva prolongada através da avaliação de sintomas de *cybersickness*.
b) Avaliar os efeitos do treinamento cognitivo nos demais aspectos das funções cognitivas, como memória e velocidade de processamento.
c) Analisar possíveis efeitos da intervenção em sintomas de ansiedade e depressão

3. Revisão da Literatura

3.1 Traumatismo Cranioencefálico

3.1.1 Epidemiologia

A ocorrência de traumas é um problema de saúde pública mundial e é decorrente de causas externas que podem causar alterações estruturais e/ou fisiológicas no indivíduo (1). O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um dos traumas mais comuns e impactantes, principalmente em países de baixa e média renda. Anualmente estima-se que ocorre 10 milhões de novos casos de TCE em todo o mundo (39). Em países em desenvolvimento, traumas por quedas e acidentes automobilístico são os mais comuns e o sistema de saúde não é adequado para lidar com as consequências (4).

Em países desenvolvidos, como por exemplo, Estados Unidos (EUA), o TCE é a principal causa de morte na população entre 1 e 45 anos de idade (5). A incidência do TCE nos EUA, Europa e Austrália é respectivamente de 538,2 (5); 235 (40) e 322 (41) para cada 100 000 habitantes. Apesar de estudos epidemiológicos no Brasil serem escassos, o TCE apresenta uma incidência parecida com cerca de 360 para cada 100 000 habitantes (6). Na cidade de São Paulo especificamente, a incidência de TCE foi de 87,3 para cada 100 000 habitantes (42). Em análise dos dados do DATASUS de 125 000 hospitalizações de TCE em cada ano no Brasil, cerca de 9700 (7,76%) morrem em ambiente hospitalar (43).

Os dois maiores picos de incidência de TCE ocorrem em adultos jovens, com idade entre 20 e 29 anos e na população idosa, acima de 80 anos (43). Estes picos se devem principalmente pelo fato de acidentes automobilísticos e quedas serem as principais causas de TCE (5, 43). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que acidentes automobilísticos são a nona causa de óbito na população, sendo responsável por 1,25 milhão de mortes em cada ano. O aumento no uso de veículos automotivos é uma das possibilidades no aumento constante de incidência de TCE (6). Em populações específicas o principal mecanismo de trauma pode variar, sendo

que em adolescentes as causas que recebem destaque são acidentes em atividades esportivas e na população militar, causas relacionadas com combate (44, 45).

Em países desenvolvidos, os gastos diretos e indiretos com TCE chegam a totalizar entre 57 e 60 bilhões de dólares com sobreviventes e vítimas fatais (39, 46). Os custos indiretos representam 88% dos gastos e estão relacionados aos prejuízos funcionais, como por exemplo, dificuldade de reinserção no mercado de trabalho (46). É estimado que cerca de 5,3 milhões de americanos possuam alguma deficiência proveniente de TCE (47). Na Europa, ocorrem cerca de 1,6 milhões de hospitalizações anualmente por TCE e cerca de 66 mil indivíduos evoluem a óbito (46). Acredita-se que cerca de 52% dos sobreviventes de TCE irão possuir alguma sequela moderada ou grave em até um ano do trauma (48). As sequelas trazem uma alta dependência familiar para as vítimas e mesmo em países europeus, os tratamentos mais avançados não alcançam a todos (4, 46).

Países em desenvolvimento sofrem ainda mais com essas vítimas, pois geralmente possuem um sistema de saúde pública inadequado para lidar com as necessidades desses pacientes (49). O nível socioeconômico baixo da vítima pode potencializar problemas como fim de relacionamento, altos índices de estresse e suicídio (50). No Brasil, em 2012 o SUS (Sistema Único de Saúde) gastou no atendimento de causas externas (incluindo TCE), um valor aproximado de um bilhão de reais.

3.1.2 Classificação do TCE

O TCE é uma patologia com condição heterogênea, sendo possível classificá-lo a partir da gravidade clínica, fisiopatologia e ao mecanismo de trauma. Todas as classificações são importantes para determinar qual será o prognóstico do paciente e definir a estratégia de tratamento mais adequada.

Clinicamente, a gravidade do TCE pode ser classificada a partir da alteração do nível de consciência do indivíduo e é feita mundialmente através da escala de coma

de glasgow (ECG) (51). A partir dos escores da ECG e presença ou não de amnésia pós-traumática é possível classificar o TCE em leve, moderado ou grave. Entretanto, é fundamental o conhecimento de outras variáveis que possam influenciar a classificação como por exemplo: intoxicação exógena, uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, assim como intubação orotraqueal (52). Os indivíduos classificados com TCE leve são de baixo risco e podem possuir sintomas com melhoras em até 97% dos casos. Entretanto, muitos pacientes possuem dificuldades na memória de curto prazo, concentração, cefaleia, náusea, perda momentânea da consciência, desorientação temporal e/ou espacial (1). O TCE moderado ocorre em aproximadamente 10% dos casos e possui rápida evolução de lesões secundárias, nível de consciência rebaixado e déficits neurológicos focais. O TCE grave possui o pior prognóstico, com alto índice de mortalidade, entre 30% e 70% dos casos (53-55). Nestes casos é comum a presença de hipotensão, hipóxia, hipotermia e disautonomia com nível de consciência rebaixado que dificulta o relato de sintomas (10, 56). Os índices de mortalidade caíram nos últimos 30 anos através da monitorização e gestão da pressão intracraniana e da pressão da perfusão cerebral. Entretanto, a recuperação do TCE, em especial os diagnosticados como grave é desfavorável no pós-trauma e grande parte dos afetados possuem amplos prejuízos cognitivos e físicos (1).

As lesões causadas pelo TCE podem ser divididas em cinco grupos: 1) fraturas do crânio; 2) lesões focais; 3) lesões difusas; 4) lesões penetrantes e 5) lesões por explosão. As lesões focais são resultados de forças de contato direto e apenas uma região do encéfalo é lesionada. São geralmente caracterizadas por contusões, hematomas cerebrais ou hemorragias intracranianas. (57, 58). Já as lesões difusas diferem das focais, pois não apresentam dano estrutural macroscópico e causam disfunção cerebral difusa. Cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico clínico de TCE grave apresentam lesão difusa (59). Esse tipo de lesão pode ser causada através do traumatismo direto do crânio contra um objeto ou através da movimentação inercial. As lesões difusas por inércia, ocorrem quando há movimentos de aceleração e desaceleração, independente de impacto do crânio contra estruturas externas. Os três tipos de movimentação inercial são: translacional, rotacional e angular (60, 61).

As lesões primárias e secundárias são classificações que se referem a fisiopatologia das lesões encefálicas observadas no TCE. Essas duas classificações, apesar de distintas, são relacionadas entre si. As lesões primárias ocorrem imediatamente quando há impacto direto ao parênquima encefálico ou através da energia cinética do acidente (sem impacto com estruturas externas). A partir de forças de aceleração e desaceleração o choque do encéfalo com a caixa craniana promove rupturas das veias cerebrais e laceração do parênquima (10, 46, 62). Já as lesões secundárias ocorrem após o trauma inicial e são as principais causas de morte no hospital após o TCE (1). Dentre os principais elementos das lesões secundárias, encontram-se a hipertensão intracraniana, hipotensão atertial, hipóxia e distúrbios metabólicos (10). A maior parte das lesões secundárias são causadas por inchaço cerebral e aumento na pressão intracraniana e subsequente diminuição na perfusão cerebral (10). No transporte ao hospital pode ocorrer hipoxemia e herniação que aumentam consideravelmente o risco de lesões secundárias e a probabilidade de desfechos desfavoráveis (1). As características nocivas do TCE para o indivíduo podem ser compreendidas pelo resultado da lesão primária somado aos efeitos das lesões secundárias.

3.1.3 Alterações cognitivas e psicológicas no TCE

A medicina moderna aumentou as chances de sobrevivência das vítimas de TCE e como resultado, cresceu o número de sobreviventes com algum prejuízo cognitivo (63). O TCE prejudica as redes neurais distribuídas pelo encéfalo, tornando difícil determinar com precisão o grau e quais alterações cognitivas poderão ocorrer (64). As modificações estruturais são responsáveis por disfunções motoras, cognitivas, de alteração da personalidade e/ou do comportamento social. Sendo que, as características individuais do paciente assim como o tipo de lesão dificultam o prognóstico e podem influenciar nos desfechos cognitivos. Cerca de 65% dos pacientes relatam problemas cognitivos de longo prazo (65) e as queixas mais comuns envolvem prejuízos na memória, controle atencional, funções executivas e velocidade

de processamento de informações (63). A natureza das queixas de memória de pacientes de TCE são diferentes das observadas na doença de Alzheimer ou distúrbios específicos de memória. Pacientes de TCE geralmente possuem dificuldade na organização e codificação das informações e não especificamente no armazenamento do que foi aprendido (65).

Os lobos frontais e temporais são particularmente suscetíveis a lesões devidos as suas localizações neuro anatômicas (63). Lesões frontais podem afetar as funções executivas (56, 65, 66) que por sua vez podem prejudicar outros processos cognitivos como memória e atenção (63, 65). As funções executivas (FE) referem-se a um constructo neuropsicológico que descreve diversas funções cognitivas. Entre essas funções encontram-se as habilidades e processos de alta prioridade, necessários para a formulação de comportamentos complexos dirigidos a objetivos (67, 68). Devido a importância das FE para realização eficiente das atividades diárias (ex. no planejamento de uma ação), prejuízos nesse domínio podem repercutir no funcionamento social e independência do indivíduo (69).

O constructo FE abrange diversas funções cognitivas e alguns autores sugerem sua divisão em dois componentes principais: FE “frias” e FE “quentes” (70, 71). As FE “frias” são de natureza exclusivamente cognitiva e incluem: resolução de problemas, flexibilidade mental, raciocínio abstrato e controle inibitório. Enquanto as FE “quentes” são responsáveis pela regulação emocional envolvida no comportamento social, motivação e em tomadas de decisão (72). O controle de processos mais básicos, como memória operacional (MO) e processos atencionais, permite que as FE organizem e coordenem respostas emocionais e comportamentais complexas (70, 73). As FE são responsáveis pela atualização e manutenção das informações reservadas na MO e permitem identificar uma ação adequada para cada situação (72). Em lesões, a codificação ou armazenamento das informações podem estar prejudicados, assim como falhas ou dificuldade no controle de interferência. Em relação aos processos atencionais, as FE mantêm a atenção ao longo do tempo, controlam as distrações e/ou fenômenos de distração.

Para atingir esse nível de complexidade, as FE dependem da ativação de vários circuitos compostos de uma rede neuronal amplamente distribuída. Tradicionalmente, as FE “frias” são associadas à atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (74) enquanto as FE “quentes” estão associadas ao córtex orbito frontal/ventromedial (75). Entretanto, apesar do córtex pré-frontal (CPF) ser um componente vital para as FE, a complexidade das FE não dependem exclusivamente desta região. Regiões corticais posteriores e estruturas subcorticais auxiliam o CPF para mediar um processamento executivo bem-sucedido. A integridade dessas estruturas é fundamental para as FE e uma lesão em qualquer ponto desta rede pode causar prejuízos de diferentes intensidades (76). Por exemplo, comprometimento nas FE podem resultar em prejuízos na velocidade de processamento (VP) de informação (77) e em fluência verbal (78).

3.2 Avaliação Neuropsicológica

As lesões no CPF são geralmente muito heterogêneas e podem estar prejudicadas junto a outras estruturas do encéfalo. Os indivíduos que sofreram alguma lesão cerebral podem perder uma ou várias funções cognitivas que podem comprometer o funcionamento cognitivo como um todo (79). Dessa forma, é difícil prever com clareza quais padrões cognitivos, emocionais e comportamentais estarão prejudicados (80). Entretanto, a abordagem neuropsicológica tenta mensurar os processos cognitivos, baseando-se na associação entre estrutura cerebral e funcionamento cognitivo. Os testes neuropsicológicos possuem críticas, pois são aplicados em ambientes controlados e seus resultados nem sempre representam diretamente as dificuldades do indivíduo no seu dia a dia (81). Entretanto, a avaliação neuropsicológica (ANP) é necessária para determinar como as habilidades cognitivas podem estar afetando o desempenho do indivíduo em suas atividades cotidianas (82). A ANP é ainda um pré-requisito para tratamentos e análises científicas eficazes de qualquer comprometimento cognitivo (81). Com o auxílio dos testes, o profissional deve planejar ações que auxiliem o paciente a lidar com as habilidades alteradas e retomar o máximo possível das suas atividades anteriores (81, 83).

Nas duas últimas décadas, múltiplas especialidades, incluindo a neuropsicologia, tentam reverter os danos causados por lesões cerebrais (81). Em parte, os impactos gerados pelo TCE podem ser diminuídos através de reabilitação cognitiva (RC) (31). A RC visa restaurar processos mentais que possam melhorar a capacidade do indivíduo em lidar com prejuízos sociais, emocionais e/ou cognitivos após lesões cerebrais (15, 79, 84). As mudanças podem ocorrer através de estimulação cognitiva restaurativa ou ensinamentos de estratégias funcionais compensatórias (28). As abordagens restaurativas são treinamentos focados em uma função cognitiva específica como por exemplo: atenção, memória, linguagem, processamento visual ou auditivo, funções executivas, raciocínio lógico, entre outros (81). Entretanto, esse tipo de treinamento cognitivo é de difícil generalização, pois são atividades muito artificiais que não reproduzem as atividades cotidianas do indivíduo.

As abordagens funcionais procuram treinar comportamentos, habilidades e atividades que estejam próximas das vivenciadas no cotidiano do sujeito (28). Independente da abordagem, o objetivo dessas técnicas é usar a plasticidade neuronal (81) para recuperar ou aumentar algum nível de independência e/ou qualidade de vida desses indivíduos (79). A plasticidade neuronal tem a capacidade de reparar ou substituir circuitos cerebrais lesionados a partir de áreas vizinhas próximas em resposta a estímulos externos (81). As abordagens funcionais geralmente são desenvolvidas em ambientes controlados que podem não representar totalmente as funcionalidades do mundo real (85). Entretanto, em comparação com as técnicas restaurativas, os conceitos aprendidos dentro da reabilitação podem ser transferidos para o cotidiano do paciente de forma direta ou similar (ex. fazer um café). É importante que as atividades envolvidas se apoiem em qualquer meio capaz de representar situações do dia-a-dia e que incentivem o paciente a tomar decisões, raciocinar e interagir com o ambiente (79). O paciente poderá ainda generalizar o que foi aprendido para novos contextos, obtendo maior autonomia e independência (79). Apesar de sua importância, a reabilitação de lesões cerebrais não é sustentada por uma base teórica claramente definida (19) e programas que promovam mudanças neurológicas e ampliem os processos da neuroplasticidade são necessários (86).

3.3 Realidade virtual

Nos últimos 20 anos houve um aumento no número de artigos avaliando os efeitos de intervenções com realidade virtual (RV). Avanços recentes em interfaces de interação computador-homens têm contribuído para o desenvolvimento de abordagens inovadoras para a reabilitação cognitiva (18).

O uso de simulações por computadores é datado desde a segunda guerra mundial para treinamento do exército americano. Na década de 60, estes computadores eram grandes e lentos e um dos primeiros dispositivos de imersão criado neste período foi o Sensorama (Figura 1) desenvolvido pelo cineasta Morton Heilig. Este dispositivo proporcionava ao indivíduo com uma experiência única dos sons, odores, vento e visão estereoscópica. O engenheiro Ivan Sutherland foi o primeiro a descrever e produzir um dispositivo de HMD em seu projeto "*Ultimate Display*" (REF 50,51). Na década de 70 as simulações computacionais eram exclusivas de grandes corporações devido a sua complexidade e alto custo. O primeiro jogo sério, foi o *"Army Battle Zone"* e foi desenvolvido pela empresa Atari® em 1980 para treinamento do exército americano (REF 48). A partir da década de 90 houve uma redução nos custos de simuladores e diferentes aplicações começaram a se beneficiar do seu uso (ex. pesquisas ou entretenimento) (87).

Antes de definir o termo realidade virtual é preciso explorar quais são as diferenças nos conceitos de "real" e "virtual", pois estes termos são utilizados de forma antagônica. O termo virtual é originado do latim "*virtus"* e pode ter significados como: força, energia ou potência. O virtual pode ser considerado como potencial, por exemplo uma semente de café tem o potencial de virar um cafezinho. Da mesma forma que a chaleira 3D sendo observada em um AV tem o potencial de se tornar uma chaleira real através de impressoras 3D. Enquanto algo que é "real" refere-se aos elementos percebidos pelo indivíduo como pertencentes à sua realidade.

FONTE: http://www.telepresence.org/sensorama/

Figura 1 – Apresentação do Sensorama, um dos primeiros dispositivos de imersão

Existem diversas definições na literatura sobre RV a partir da área de conhecimento que este termo está sendo analisado (21). Uma das definições mais utilizadas é o conceito de que RV são processos computadorizados, 3D e imersivos que respondem em tempo real à interação do usuário (21). É possível classificar ainda a RV a partir do conjunto de tecnologias (*software* e hardware) que compõem a experiência do usuário (21). A RV será definida como imersiva ou não a partir do nível de imersão e isolamento do indivíduo do mundo real.

O grau de imersão percebida pelo usuário será determinado principalmente pela quantidade de sentidos sendo estimulados e pelo tipo de dispositivo utilizado. Por exemplo, projetar imagens estereoscópicas no teto, chão e paredes de um ambiente pequeno tras uma sensação de imersão maior do que apenas imagens sendo geradas

em uma tela de computador. A ilusão de presença nos AV pode ser melhorada quando há coordenação entre os estímulos visuais e auditivos (88). O sistema de projeção nomeado de *CAVE* (*Computer Automatic virtual Environment)* (88) é de alto nível de imersão e produz imagens nas laterais, na frente em cima do indivíduo (figura 2). Um dispositivo com custo relativamente menor do que o CAVE e que consegue alcançar um grande nível de imersão é o *Head-Mounted Display* (HMD). O HMD tem sido a melhor escolha por conta do seu custo e fácil implementação (89). A partir de sensores de rastreamento o HMD permite a movimentação no espaço virtual através da movimentação do sujeito.

FONTE: https://en.wikipedia.org/wiki/Cave_automatic_virtual_environment

Figura 2 – Apresentação do sistema de realidade virtual – *Computer Automatic Virtual Environment* (CAVE)

Estereoscopia é a capacidade do indivíduo de perceber profundidade e ser capaz de enxergar imagens em três dimensões. Este processo ocorre quando há a combinação de duas imagens em uma única pelo cérebro. Além da ocorrência natural a partir das diferenças físicas entre os olhos, a obtenção da estereoscopia também pode ocorrer em processos artificiais gerados por computador (90). A estereoscopia

pode ser alcançada de forma ativa ou passiva. Em ambas, as imagens são geradas por duas câmeras virtuais que tem a função de apresentar uma imagem para cada olho. Dessa forma, óculos passivos (ex. óculos de cinema 3D) permitem que cada lente deixe passar apenas uma dessa imagens, enquanto que na tela são apresentadas as duas. Em dispositivos como o HMD a estereocopia é ativa e apresenta a mesma imagem para cada olho, porém com pontos de convergência ligeiramente diferentes (89, 90). Obter essas informações extras, permitem que o indivíduo encontre sua localização espacial e tenha percepção melhorada da curvatura e tipos de superfícies.

A RV é um tipo de tecnologia que tem contribuído de forma relevante para a reabilitação neuropsicológica em pacientes com lesões cerebrais adquiridas (84, 91). Parte dessa contribuição se deve a capacidade da RV em gerar ambientes padronizados, replicáveis e ecológicos, que seriam difíceis de serem entregues e controlados no mundo real (19, 20, 81, 92). Por exemplo, exercícios que seriam muito perigosos ou custosos de serem praticados no mundo real, como atravessar uma rua ou dirigir um carro, podem ser treinados em um ambiente virtual (AV) de forma segura e barata. Dessa forma a RV pode limitar as fraquezas dos métodos restaurativos e funcionais ao produzir ambientes que aumentem o grau de generalização do que foi aprendido (28, 81). A implementação de sistemas de RV permite ainda o envolvimento ativo de especialistas e cuidadores para modificar as tarefas de acordo com as necessidades e dificuldades do paciente (18).

Diversos estudos demonstraram o potencial da RV em diversas patologias e em diferentes tipos de reabilitação e treinamentos (32). Por exemplo, crianças com lesões cerebrais adquiridas (n = 4) apresentaram uma melhora de marcha após treinamento motor com uma esteira e uma tela de projeção de 180º (93). Um grupo do MIT (*Massachusetts Intitute of Technology*) utilizaram um professor virtual e os pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) deveriam imitar os movimentos do personagem virtual. Dois participantes desse protocolo conseguiram generalizar o aprendizado (94) e em segundo estudo no mesmo sistema (n = 7) houve relato de diminuição em níveis de dor e melhora significativa em testes motores (95). Em um

estudo com 6 indivíduos com heminegligêncial visual do lado esquerdo, após três sessões com RV, os pacientes conseguiram alcançar o objeto no espaço negligenciado (30). Em ensaio clínico randomizado, cirurgiões que receberam treinamento em RV realizaram colecistectomia laparoscópica, com menos erros, com economia de movimentos e foram mais velozes quando comparados com grupo controle (29).

Em pesquisas que usaram a RV em intervenções com pacientes de TCE também obtiveram resultados favoráveis à sua utilização (24, 32). Em estudo de caso exploratório sobre os efeitos de 10 sessões de RV online com um paciente de TCE grave este paciente obteve melhor desempenho na avaliação de MO e atenção (92). Um paciente militar de 31 anos e com diagnóstico de TCE leve participou de 6 sessões com duração de uma hora cada para treinamento motor e de postura. Após a intervenção este paciente teve ganhos posturais, de marcha e na avaliação de FE (96). Entretanto em pacientes de TCE hospitalizados, Larson *et al*. (97) utilizaram RV e um dispositivo háptico para o treinamento de atenção e 3 dos 18 pacientes iniciais não retornaram por fadiga ou dor nos olhos.

Em treinamento de atividades da vida diária, como preparar uma sopa, 30 pacientes com diagnóstico de TCE grave demonstraram uma boa tolerabilidade com nenhum sintoma vestíbulo ocular (98). Zhang e colaboradores avaliaram 54 pacientes de TCE em diferentes etapas de recuperação. Os pacientes precisavam preparar uma refeição em uma cozinha virtual e na vida real. O AV demonstrou boa confiabilidade para avaliar funções cognitivas desses pacientes.

Grealy e colaboradores (86) utilizaram RV não imersiva e exercícios em uma bicicleta para treinamento de indivíduos com TCE durante 4 semanas. Eles compararam os dados dos pacientes que participaram da intervenção com um banco de dados de pacientes de TCE. Neste estudo, os pacientes que participaram da intervenção obtiveram melhoras nos testes de aprendizado, mas não houve diferenças nos instrumentos que avaliaram memória (86).

Alguns estudos também demonstraram o potencial de aplicação de RV em avaliações de funções cognitivas (19). Por exemplo, um estudo desenvolveu (38) um AV que se assemelha com a aplicação do teste *Wisconsin Card Sorting Test*. Neste ambiente os indivíduos deveriam encontrar a saída de um prédio selecionando as portas que tivessem os mesmos formatos ou cores. Em comparação com pacientes neurológicos, indivíduos saudáveis demonstraram uma diferença em flexibilidade mental desde a primeira mudança de conteúdo em comparação com o teste em papel. Rizzo e colaboradores (99) demonstraram a possibilidade de se utilizar uma classe virtual para avaliar processos atencionais de crianças com diagnóstico de transtorno de atenção e hiperatividade (TDAH). Em seu estudo as crianças com TDAH (n = 8) cometiam mais erros e demoravam mais tempo para pressionar o botão do que as crianças saudáveis (n = 10). A condição interativa da RV permite avaliar de forma diferente processos de memória, pois permite avaliar de forma mais real as condições de distração do cotidiano dos indivíduos (100). Em uma atividade de procurar objetos em um AV imersivo (com HMD), pacientes com TCE conseguiram obter a mesma performance que grupo controle de indivíduos saudáveis (101).

Uma das maiores desvantagens ao utilizar dispositivos de RV imersivos é a possibilidade de causar efeito indesejados conhecidos como *cybersickness*. Com o rápido desenvolvimento e diminuição no custo de HMD, principalmente nos últimos anos, são necessários alguns cuidados especiais quando se utilizar esses dispositivos (65). A *Cybersickness* ocorre quando há a interação entre o usuário e imagens 3D em movimentos causando náusea, dor de cabeça, alteração no equilíbrio, enjoo, calor, entre outros (33, 102). Quando comparado com outros dispositivos, o HMD possuiu relatos mais elevados de náusea e desorientação (36). Entretanto, algumas recomendações sugeridas na literatura, podem diminuir os efeitos indesejados, como por exemplo: 1) reduzir a ansiedade do paciente antes da experiência em RV; 2) construir o ambiente virtual com menos elementos provocadores de sintomas; 3) informar aos participantes comportamentos e estratégias que podem diminuir as sensações de desconforto; 4) permitir que os participantes controlem seus movimentos, quando possível (36). É possível ainda que alguns desses efeitos desapareçam após o indivíduo se habituar ao uso da RV (102).

Ainda não há uma teoria definitiva que explique as causas e que consiga prever as intensidades e qual tipo de pessoa irá sofrer os sintomas de cybersickness. Entretanto, uma das teorias que parece explicar boa parte dos sintomas é a incongruência entre o sistema vestibular e visual. O indivíduo que está imerso na RV pode se movimentar livremente enquanto está fisicamente parado no mundo real. Esta incongruência entre o que está sendo estimulado no sistema visual não condiz com o que está sendo percebido pelo sistema vestibular (84). Pugnetti e colaboradores encontraram em seu estudo que os paciente neurológicos não possuíram riscos maiores de desenvolver cybersickness quando comparados a um grupo de indivíduos não neurológicos (85).

4. Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, envolvendo paciente vítimas de traumatismo cranioencefálico. O trabalho ocorreu no serviço de Neurocirurgia do departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes foram recrutados no período de janeiro de 2016 a agosto de 2019.

4.1. Questões Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob protocolo de número 54929116.3.0000.0068 (Anexo A) e foi conduzido de acordo com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). Este estudo foi conduzido a partir dos princípios éticos estabelecidos nas declarações citadas acima e nas normas do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução nº 466 de 12/12/2012 que revisou a antiga resolução nº 196 de 10/10/1996) sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

Todos os participantes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e consentiram por meio de assinatura por escrito do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B). Antes da assinatura do TCLE, os pacientes e familiares foram informados sobre o caráter experimental da intervenção proposta, seus riscos e benefícios esperados.

Caso o participante decidisse desistir da pesquisa, pôde solicitar sua exclusão do projeto a qualquer momento, sem que isso acarretasse em qualquer prejuízo aos atendimentos que esse paciente poderia ter na instituição.

A devolutiva dos resultados da avaliação neuropsicológica realizada com os pacientes foi dada individualmente no final da última avaliação.

4.2. Pacientes

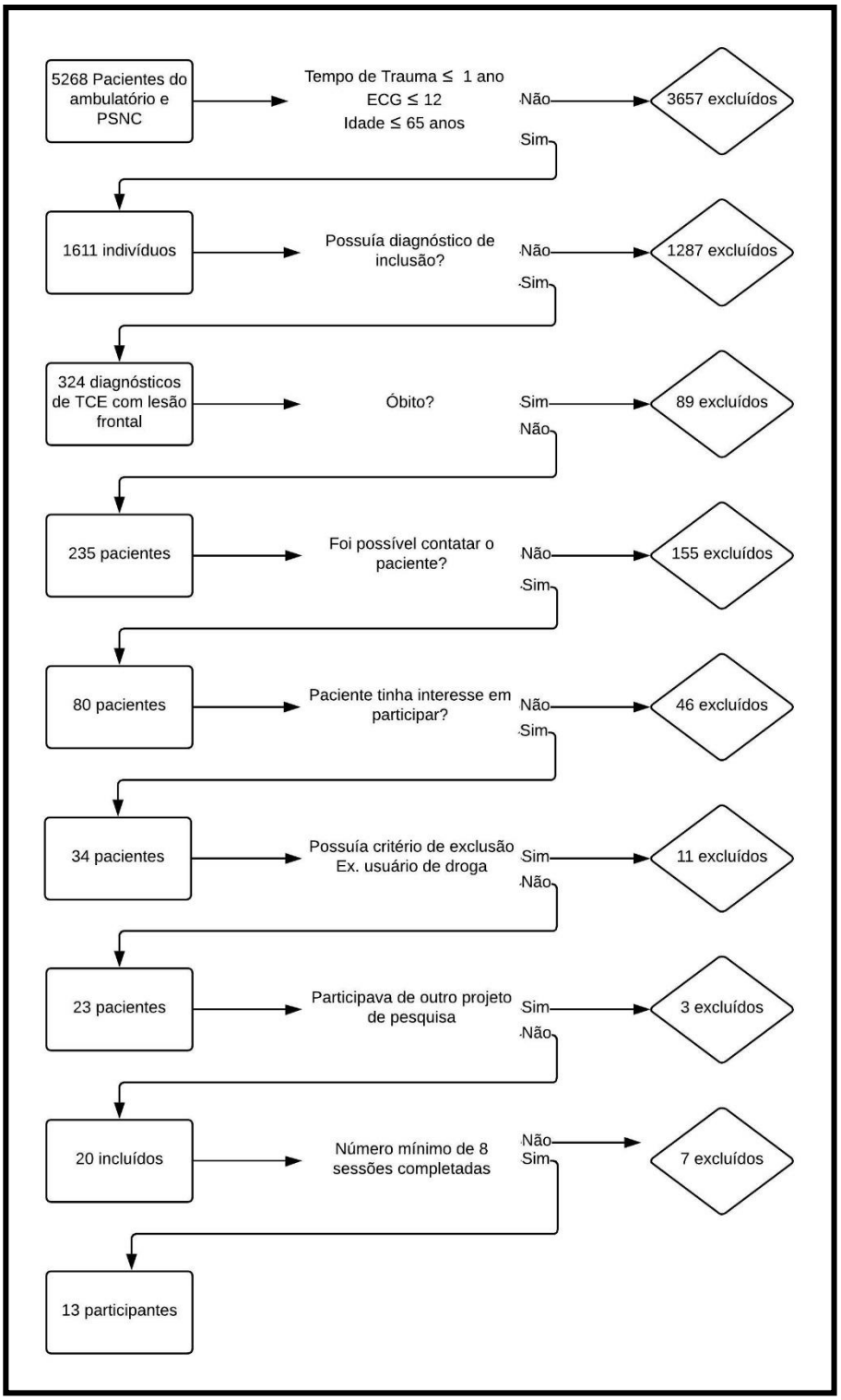
Avaliou-se uma amostra por conveniência de 235 pacientes adultos, de ambos os sexos, provenientes do Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP. Deste, foram incluídos 13 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, sendo excluídos 215 participantes elegíveis. Entretanto, consideramos perda de seguimento por abandono durante o treinamento cognitivo aqueles pacientes que faltaram em 25% das sessões propostas (4 ou mais sessões). A figura 3 demonstra os pacientes avaliados para elegibilidade e excluídos do processo de recrutamento.

Este estudo avaliou uma amostra por conveniência de pacientes adultos provenientes do Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP, clinicamente diagnosticados com lesão cerebral traumática durante a fase aguda de hospitalização (momento do trauma).

Inicialmente utilizamos o histórico da lista de pacientes que estavam internados no Pronto socorro de Neurocirurgia do HC-FMUSP. Esta lista é atualizada diariamente e permite recuperar informações da evolução do paciente (ex. resultados de exames e diagnóstico). A partir dessa lista foram obtidas informações de entrada dos pacientes que preenchiam os critérios de inclusão do estudo para acessar no sistema de registros os contatos telefônicos desses pacientes.

Todos os pacientes que entraram no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação antes de qualquer procedimento ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo, mantendo suas informações pessoais em sigilo.

Figura 3 – Diagrama de fluxo para seleção dos participantes com TCE moderado e grave a partir dos critérios de inclusão e exclusão deste estudo



NOTA:TCE: Traumatismo Cranioencefálico; PSNC: Pronto Socorro de Neurocirurgia

4.2.1 Estratégias de recrutamento e adesão

Neste estudo, realizamos o treinamento cognitivo com RV imersiva três vezes por semana durante um período de quatro semanas. Os pacientes recebiam um folheto com a data e horário das próximas sessões para evitar equívocos por falha no entendimento dessas informações. Caso o paciente precisasse remarcar por necessidade de faltas, a sessão era reagendada para o próximo dia e horário. Oferecemos uma ampla disponibilidade de horários (entre 06:00 até as 18:00) com o objetivo de ajustar o protocolo do estudo com a rotina diárias dos pacientes.

4.2.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão desse estudo foram:

a) Possuir idade entre 18 e 60 anos

b) Habilidade de comprreender e seguir instruções em português

c) TCE moderado ou grave

d) Tempo decorrente desde o TCE entre 6 meses e um ano na data da primeira avaliação neuropsicológica

e) Assinatura do TCLE

4.2.3 Critérios de Exclusão

Este estudo possuiu os seguintes critérios de exclusão:

a) Histórico prévio de abuso ou dependência de substâncias e/ou álcool

b) Histórico prévio de outros distúrbios neurológicos ou psiquiátricos além de TCE

c) Pacientes que sofreram apenas hematoma epidural

d) Presença de epilepsia pós TCE não controlada

e) Comprometimento ou falhas visuais não corrigidas que pudessem impedir a visualização e percepção dos estímulos no dispositivo de realidade virtual

f) Pacientes com mecanismo de trauma por arma de fogo

g) TCE devido a tentativa de suicídio

h) Pacientes que falhassem em completar a primeira sessão de treinamento

i) Pacientes que falhassem em realizar a avaliação neuropsicológica

4.3 Avaliação de dados sociodemográficos e clínicos

Para obtenção de dados sociodemográfico e clínicos de admissão no momento do trauma foi realizada a busca no prontuário eletrônico dos pacientes. As informações sobre idade, sexo, escolaridade, data do trauma, gravidade do TCE (ECG) e mecanismos de trauma foram armazenadas no banco de dados deste estudo, juntamente com as informações de outras variáveis coletadas no momento da avaliação neuropsicológica.

4.4 Avaliação Neuropsicológica

Todos os participantes deste estudo passaram por avaliação neuropsicológica (ANP) para avaliar processos atencionais, memória, velocidade de processamento, aprendizagem e funções executivas (ex. memória operacional, flexibilidade mental ou controle inibitório). A avaliação neuropsicológica foi aplicada em três momentos distintos: 1) 1ª avaliação (A1) foi realizada em até uma semana antes do início da primeira sessão de RV; 2) 2ª avaliação (A2) foi realizada em até uma semana após a última sessão de treinamento cognitivo e 3) 3ª avaliação (A3) depois de três meses de A2. Os testes foram aplicados em ordem específica para padronizar o tempo de aplicação entre os instrumentos que possuem etapa de avaliação tardia (HVLT e BVMT). A tabela 1 apresenta a composição da ANP, ordem de aplicação dos testes e as principais funções cognitivas avaliadas pelo instrumento

Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLT-R) (103): O HVLT é um teste composto por uma lista de doze palavras divididas em três categorias semânticas (ex. Animais, pedras preciosas e tipos de moradia) com quatro palavras cada. O aplicador lê a lista de palavras pausadamente três vezes, após cada leitura o indivíduo avaliado deve repetir o maior número de palavras que conseguir em qualquer ordem. A somatória do número de palavras recordadas pelo indivíduo após as três leituras é considerada a Evocação Imediata e possui pontuação máxima de 36 pontos. Após

aproximadamente 25 minutos pede-se ao indivíduo que diga as palavras que foram lidas na evocação imediata. Esta etapa possui pontuação máxima de 12 pontos e é considerada como a Evocação Tardia. A última etapa deste teste é nomeada de Reconhecimento e possuí pontuação máxima de 12 pontos. No reconhecimento é apresentado uma nova lista de 24 palavras, contendo as 12 palavras originais e 12 novas palavras de significados semânticos ou fonológicos semelhantes. O indivíduo nesta etapa deve responder “sim” ou “não” se a palavra lida estava presente na primeira lista de palavras que ele escutou anteriormente. Para evitar efeito de aprendizagem nesse teste, utilizamos a versão 1, 2 e 3 para serem aplicadas na primeira, segunda e terceira avaliação respectivamente.

Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R) (103): Este instrumento é composto de uma folha de tamanho A4 contendo seis figuras geométricas diferentes e simples. Apresenta-se a folha contendo as figuras para o indivíduo por 10 segundos e retirada do campo de visão após esse tempo. Este procedimento é realizado três vezes e após cada uma das apresentações o indivíduo deve reproduzir em uma folha sulfite as figuras observadas. A correção deste teste é baseada na aparência geral da figura e localização do desenho na folha. Cada etapa possuí uma pontuação máxima de 12 pontos e a somatória das três primeiras etapas compõem a Evocação Imediata com pontuação máxima de 36 pontos. A etapa de Evocação Tardia é feita após aproximadamente 25 minutos e pede-se ao indivíduo que este desenhe em uma nova folha sulfite as figuras geométricas vistas anteriormente. Após a evocação tardia apresenta-se 12 figuras geométricas (6 iguais a etapa de evocação imediata e 6 diferentes), uma por vez, e pede-se ao indivíduo que diga se aquela figura estava ou não na folha apresentada na primeira etapa do teste. Esta última etapa é nomeada de Reconhecimento e possuí pontuação máxima de 6 pontos. O BVMT possuí diferentes folhas de aplicação para evitar o efeito de aprendizagem utilizamos a versão 1,2 e 3 na primeira, segunda e terceira avaliação respectivamente.

Five Digit Test – Teste dos Cinco Dígitos (FDT) (104) – O teste dos cinco dígitos é um instrumento com 50 quadros retangulares dividido em 10 linhas em que cada quadro possuí números ou símbolos. Este teste possuí quatro etapas de

aplicação com progressão de dificuldade e antes da aplicação de cada etapa é apresentado um exemplo para treinamento e explicação da atividade. A primeira etapa deste instrumento é chamada de Leitura, o indivíduo deve dizer a quantidade de números escritos em cada quadro. Nesta etapa, cada quadro possuí números escritos com a mesma quantidade do seu valor (ex. Um número 1, dois números 2, cinco números 5). Na segunda etapa, Contagem, o indivíduo deve dizer quantos asteriscos, entre 1 ou 5, cada quadro possuí. Na terceira etapa o indivíduo deverá continuar dizendo a quantidade de cada número escrito em cada quadro, entretanto os números escritos diferem da quantidade (ex. Um número 3, três números 1, cinco números 4). Na última etapa, nomeada de Alternância, apresenta-se quadros com números escritos diferentes da quantidade que possuem bordas normais ou bordas mais escuras. O indivíduo deve, nas bordas normais, dizer a quantidade dos números escritos e ao chegar em algum quadro com a borda mais escura deve ler qual o número que está escrito independentemente da quantidade. Em todas as partes anota-se o tempo que o indivíduo precisou para dizer os 50 quadros e a quantidade de erros em cada etapa. Os erros são contabilizados quando o indivíduo não percebe que cometeu um erro (ex. ler o número escrito na terceira etapa)

Symbol Digit Modalities Test (SD) (105)- Este instrumento é apresentado em uma folha sulfite A4 dividida em duas partes, a primeira, na parte superior consiste de um quadro com 9 símbolos modelos pareados com um número diferente entre 1 e 9. Na segunda parte os símbolos possuem um espaço em branco em que o indivíduo deve dizer qual o número que aquele símbolo está pareado (tendo como referência os símbolos modelos na parte superior). Antes de iniciar o exercício apresenta-se 10 símbolos para instrução e prática do exercício. Todos os indivíduos possuem tempo fixo de um minuto e trinta segundos nos quais deve nomear o máximo de número que conseguir para os símbolos apresentados na folha. A pontuação máxima teórica desse instrumento é de 110 pontos.

Subteste Dígitos da Escala de Inteligência para Adultos: Weschles Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III) (106) – O teste dígitos possuí duas etapas nomeadas de Ordem Direta (OD) e Ordem Indireta (OI), nas quais o aplicador lê

pausadamente e individualmente cada elemento de uma sequência de números (ex. 6 – 9 – 4). Apresenta-se duas sequências para cada número de mesma quantidade e o teste é finalizado caso o indivíduo erre as duas sequências. A OD é a primeira etapa e o indivíduo deve repetir a sequência de números escutada na mesma ordem que foi apresentado. A primeira etapa possuí 16 sequências de números totalizando uma pontuação de 16 pontos. Na etapa OI o indivíduo deve falar a sequência de números de trás para frente, ou seja, na ordem inversa que foi apresentado. O total de sequência na OI é de 14, totalizando 14 pontos. A pontuação total do teste dígitos é a somatória dos escores obtidos na OD + OI, totalizando 30 pontos. É possível analisar a pontuação de forma indivídual através de tabela de normatização brasileira (107).

Controlled Oral Word Association Test (COWAT) – FAS (108)– No teste FAS o indivíduo deve falar o maior número de palavras diferentes que comecem com a letra “F”, em seguida com “A” e por último “S”. Para cada letra o tempo fixo é de um minuto e não são permitidas palavras de nomes próprios (ex. Pessoas, cidades ou países), conjugações de verbo ou derivação de palavras (ex. Faca, faquinha ou facão). Neste teste não existe pontuação máxima e a pontuação total é o resultado da somatória de palavras diferentes em cada letra. As respostas do indivíduo para cada letra foram anotadas em folha sulfite.

COWAT – Animais (108, 109) - Solicita-se ao indivíduo que diga o maior número de animais, que comecem com qualquer letra no período de um minuto. A pontuação é feita através da soma de animais corretos que não foram repetidos. Não existe uma pontuação máxima para esse teste. As respostas do indivíduo para cada letra foram anotadas em folha sulfite.

Subteste Sequência de Números e Letras (SNL) do WAIS-III (106) – Neste instrumento são apresentadas sequências de diferentes números e letras, o aplicador lê pausadamente cada elemento da sequência. O paciente deve mentalmente organizar os números em ordem numérica crescente e as letras em ordem alfabética. Apresenta-se três sequências de mesma quantidade de números e letras e o teste é

finalizado caso o indivíduo erre as três sequências. O teste possuí 21 sequências diferentes totalizando 21 pontos possíveis.

Modified Wisconsin Card Sorting Test (mWCST) (110) – Versão Nelson – No teste mWCST o indivíduo deve ordenar uma série de cartas de acordo com quatro cartas modelos dispostas na mesa em frente ao examinando. As cartas possuem quatro diferentes formas (estrela, triângulo, círculo ou cruz) que variam em quantidade (entre 1 a 4) e cores (vermelho, amarelo, azul e verde). O indivíduo deverá descobrir qual a combinação correta a partir da resposta “certo” ou “errado” do aplicador. Após 6 cartas combinadas consecutivamente corretas, o aplicador solicita ao indivíduo que mude a forma de combinar (ex. Se anteriormente estava fazendo a combinação por cores, o indivíduo deve combinar com a quantidade ou forma). O baralho é repetido duas vezes e a primeira combinação realizada (ex. Forma) deve ser a mesma na quarta vez e assim sucessivamente. O teste é encerrado ao terminar o baralho (pela segunda vez) ou quando o indivíduo atinge 6 combinações. Cada combinação conta com um ponto e este teste possuí pontuação máxima de 6 pontos.

Subtestes Vocabulário (Voc) do WAIS-III (106) – O subteste Voc é composto por 33 palavras e o indivíduo deve responder qual o significado de cada uma da melhor forma que conseguir (ex. Qual o significado da palavra “Centavo”). O teste deve ser interrompido caso o paciente erre consecutivamente o significado de 6 palavras. A pontuação para cada palavra varia de acordo com a resposta do indivíduo, sendo “0” pontos para o significado errado, “1” para uma ideia vaga do conceito e “2” com o significado correto. A somatória do escore de cada palavra permite a pontuação máxima de 66 pontos.

Subteste Raciocínio Matricial (RM) do WAIS-III (106) – Neste instrumento são apresentadas questões com múltiplas escolhas, cada questão possuí uma sequência lógica e um espaço em branco completado por uma das alternativas. O indivíduo deve escolher qual alternativa completa da melhor forma o espaço faltante e o teste é interrompido quando há 4 erros consecutivos. É constituído por 29 questões, sendo

as três primeiras de exemplo e instrução e as outras possuem pontuação, totalizando 26 pontos.

Tabela 1. Composição e ordem de aplicação da avaliação neuropsicológica e principal função cognitiva avaliada por cada elemento

Instrumento de avaliação	Principal função avaliada
Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R)	Memória
Brief Visual Memory Test - Revised (BVMT-R)	Memória
Five Digit Test (FDT)	
Contagem	Velocidade de
Alternância	Processamento
	Funções Executivas
Symbol Digit	Velocidade de
	processamento
Dígitos (Ordem Indireta)	Funções Executivas
Cowat – Letras FAS (FAS)	Funções Executivas
Cowat – Categoria Animais (Animais)	Funções Executivas
Sequencia de Número e Letras (SNL)*	Funções Executivas
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Funções Executivas

Nota: *Cowat: Controlled Oral Word Association Test*; *Instrumento não incluído nos escores compostos de Funções Executivas

4.5 Avaliação de sintomas de depressão e ansiedade

Os instrumentos utilizados para avaliar presença de sintomas de depressão e ansiedade foram aplicados na primeira, segunda e terceira avaliação neuropsicológica.

Inventário de Depressão de Beck, segunda edição (Beck Depression Inventory II: BDI-II) (111). Versão traduzida e adaptada para o português brasileiro por Goreinstein e colaboradores (112). O BDI-II possui 21 perguntas de auto avaliação para indicar presença e intensidade de sintomas depressivos. O escore total pode variar de 0 a 63 pontos. As notas de corte são: < 10 pontos = ausência ou depressão

mínima; 10 a 18 pontos = depressão leve a moderada; 19 a 29 pontos = depressão moderada a grave; 30 a 63 pontos = depressão grave (56 – quali)

Escala de Ansiedade de Beck (BECK-A) (113): Consiste de um questionário de 21 perguntas de auto avaliação com a finalidade de indicar a intensidade de sintomas ansiosos. As respostas variam entre 0 = ausente, 1 = suave, mas não incomoda muito, 2 = moderado, é desagradável, mas consigo suportar ou 3 = severo, quase não consigo suportar.

4.6 Questionário de avaliação de sintomas de *Cybersickness*

Simulator Sickness Questionnaire (SSQ) (33) versão traduziada e adaptada para o português brasileiro por Carvalho e colaboradores (35). Instrumento de auto aplicação utilizado para avaliar sintomas de Náusea, Desconforto Oculomotor, Desorientação, Tontura e Mal-estar. O questionário consiste de 16 afirmações nas quais o paciente classifica os sintomas que está sentindo após a utilização de dispositivo de RV. Cada sintoma pode ser classificado como nenhum (0 pontos), leve (1 ponto), moderado (2 pontos) e grave (3 pontos). Este instrumento possui pontuação mínima de 0 pontos e máxima de 48 pontos.

4.7 Realidade Virtual

4.7.1 Materiais

Os pacientes visualizaram o ambiente virtual através do Oculus Rift Development Kit 2 (OR DK-2) (figura 4) e interagiram através de um controle adaptado Saitek p3600 (figura 4). O OR DK-2 é um Head Mounted Display (HMD), possui duas telas OLED (uma para cada olho) com resolução de 1080x1200 pixels. A tela possui uma frequência de atualização de 75 Hz com campo de 100º de visão e 6 graus de liberdade (3 eixos de rotação e 3 eixos de rastreamento posicional). O peso deste dispositivo é de aproximadamente 380g. A figura 4 apresenta os dispositivos utilizados para transmitir as informações realizadas pelo paciente para o ambiente virtual.

Figura 4 – Parte superior: Controle Saitek (esquerda) e Logitech G430 (direita); Parte inferior: Oculus Rift (esquerda) e sensor de movimento (direita)

FONTE: Moraes, TMP, 2019 (arquivo pessoal)

Este estudo utilizou o ambiente virtual criado pelo vídeo game comercial Grand Theft Auto V (GTA-V) de mundo aberto com tema de ação e aventura desenvolvido pela Rockstar North e publicado pela Rockstar Games. Os participantes conseguiam se mover livremente em uma cidade fictícia baseada no sul da Califórnia chamada de “Los Santos”. O GTA-V possui personagens controlados pelo computador (independentes da ação do jogador), sistema de trânsito com diversos tipos de

automóveis (ex. carro, ônibus, motos, etc), semáforos para carros e pedestres e mudança climática (sol, chuva, nublado, etc.).

O ambiente virtual foi gerado através de um computador com processador Intel i5 2400, 8 GB de memória RAM, placa de vídeo GeForce 1060 Strix e armazenamento de 128GB através do Solid State Drive (SSD) Vertex 4. No momento de elaboração deste projeto o GTA-V não possuía suporte nativo ao uso do OR, pois foi desenvolvido com foco em televisões e monitores 2D. Para superar essa dificuldade utilizamos modificações criadas pela comunidade do jogo (www.gta5-mods.com) e um programa que permitiu simular a esterereoscopia necessária para visualização tridimensional (criação de uma imagem para cada lente do OR). As modificações criadas pela comunidade do GTA-V foram o VR-Mod v0.3.2 beta, scripthookV.dll e OpenVR.dll. O programa utilizado foi o vorpX (versão 0.9.1 - http://www.vorpx.com/) que permite que o jogo interprete os sinais emitidos pelo HMD e transforme estes sinais em movimentação da câmera do jogo (esta ação é realizada nativamente pelo Joystick ou Mouse). O VR Mod permite ajustar o ângulo máximo que o jogador pode mexer a cabeça até que mova a câmera interna do jogo e o ângulo máximo que o jogador pode andar a partir do campo de visão. Para estas configurações, os valores padrões são de 50º para a cabeça e de 70º para a movimentação do personagem. Entretanto, para permitir que o paciente tivesse controle maior sobre o personagem e que caminhasse exatamente para onde estivesse olhando estes valores foram zerados. Escolhemos esses valores para facilitar o uso do controle e do OR afim de minimizar possíveis sintomas de cybersickness.

4.7.2 Protocolo de Treinamento Cognitivo

Foram realizadas 12 sessões (11 sessões de treino cognitivo e 1 sessão para configurar os aspectos individuais de cada participantes) de treino cognitivo com foco em funções executivas (ex. Memória operacional, planejamento e controle inibitório). As sessões foram programadas para terem duração aproximada de 20 minutos. Na primeira sessão foram realizadas as primeiras atividades para treinamento e configuração do dispositivo. Utilizamos o programa Oculus Configuration Utility para

configurar aspectos individuais como a distância entre as pupilas e altura de cada paciente. Esta configuração apresenta para cada olho no OR uma linha verde grossa que deve ser movida para fora do campo de visão do indivíduo até que fique fina, mas visível. Essa linha é apresentada quatro vezes, duas por olho, sendo uma para a parte interna e outra parte externa do campo de visão. Esta mensuração foi realizada três vezes para cada paciente para obter uma precisão maior da distância entre as pupilas mensurada pelo dispositivo. Estas configurações iniciais permitem o ajuste individual de aspectos 3D como proporção e distância de objetos que podem evitar possíveis efeitos indesejados de cybersickness. Antes de iniciar o trajeto, porém dentro do GTA-V, e após colocar o OR nos pacientes, era feito um último ajuste que centralizava a câmera de rastreamento com o posicionamento físico do dispositivo no mundo real (este ajuste era iniciado através do botão “F12” do teclado).

Em todas as sessões anotamos o tempo realizado para cada trajeto (ida, volta e tempo total), quantidade de erros por objetivos (Anexo C) e ao término aplicamos o SSQ como mencionado anteriormente. Em cada treino os pacientes deviam executar a tarefa com o menor número de erros para cada objetivo. Ao todo, foram classificados oito tipos de erros (um para cada objetivo): 1) “Obstáculos”, desviar de objetos durante o percurso; 2) “Lados”, olhar para os dois lados antes de atravessar a rua; 3) “Calçada”, andar sempre pela calçada até algum cruzamento; 4) “Faixa”, atravessar na faixa de pedestre, quando fosse possível; 5) “Carros”, atravessar a rua quando não estivesse passando nenhum carro; 6) “Sinal”, esperar o semáforo de pedestre ficar verde antes de atravessar os cruzamentos; 7) “Objetos”, encontrar os objetos específicos de cada sessão dentro da loja de roupas; 8) “Ajudas”, qualquer necessidade de ajuda que não contemplava nas instruções da sessão (ex. Necessitar de instrução direta para qual lado deveria virar no cruzamento). Toda vez em que o paciente cometia algum erro de objetivo, era adicionado um ponto em seu respectivo critério. As atividades desenvolvidas em cada sessão são descritas detalhadamente abaixo:

Treinamento e configuração do dispositivo (1ª Sessão):

Nesta primeira sessão os pacientes iniciaram no último cruzamento (figura 5) do trajeto, próximo a loja de roupas. Os objetivos dessa sessão eram: 1) enxergar o semáforo de pedestre e suas cores; 2) conseguir se movimentar utilizando qualquer um dos botões pré configurados (ex. joystick analógico); 3) olhar para os lados utilizando a cabeça e movimentando o pescoço (ou cadeira); 4) identificar e atravessar a rua pela faixa de pedestre; 5) encontrar qualquer peça de roupa na cor vermelha. Consideramos que esses seriam os requisitos mínimos que o paciente deveria concluir para estar apto a realizar as atividades das próximas sessões. O paciente seria excluído da pesquisa caso não conseguisse realizar qualquer um desses objetivos em 20 minutos. Escolhemos este local para iniciar a atividade, pois esse poderia ser o primeiro contato do paciente com RV e locais abertos podem diminuir possíveis sintomas de cybersickness.

Figura 5 – Local de início no ambiente virtual do GTA-V na primeira sessão de treinamento cognitivo

Treino Cognitivo – 1 (Sessões 2 a 4):

A partir dessa sessão os pacientes iniciavam dentro da estação de metrô (figura 6), sempre com o personagem virtual olhando diretamente para a escada. Os pacientes subiam as escadas e deviam evitar encostar em qualquer personagem que estivesse na estação de metrô (a quantidade e local desses personagens eram sempre aleatórios). Os pacientes seguiam o único caminho possível (figura 7) até a saída (figura 7) e evitavam ficar presos nas catracas. Após sair da última escada do metrô os pacientes foram instruídos a contornar a saída e caminhar até encontrar um prédio em construção (figura 8). Ao chegar neste prédio, os pacientes cruzavam a rua para a direita (pela calçada) onde continuavam em linha reta até encontrar um posto de gasolina (figura 9). Os pacientes foram instruídos a atravessar para o lado esquerdo, sendo este o único local do trajeto que não possuí faixa de pedestres. Os pacientes desciam a rua até avistarem um arvoredo, localizado no mesmo cruzamento da primeira sessão (figura 5), onde viravam à esquerda para chegar no complexo de lojas (figura 10). Quando chegavam no destino – loja de roupas “Binco” (figura 8) - os pacientes entravam na loja e procuravam por um objeto específico: “camiseta regata vermelha” (figura 11).

Figura 6 – Círculo vermelho indica o local de início a partir da segunda sessão e término a partir do treinamento cognitivo 2

Figura 7 – Trajeto realizado dentro do metrô. Os números em vermelho indicam o trajeto realizado até a saída da estação.

Figura 8 – As enumerações 1 e 2 indicam a saída da estação do metrô. Os números 3 e 4 indicam o trajeto até o prédio em construção

Figura 9 – Trajeto realizado a partir do prédio em construção (número 1) até o complexo de roupas (número 4)

Figura 10 – Visão da entrada da loja de roupas “binco”

Figura 11 – Visão do interior da loja “binco”, estão circulados em vermelho os objetos que deveriam ser encontrados ao longo das sessões (camiseta regata vermelha, relógio de parede, chinelo azul e boné branco)

Nestas primeiras sessões o trajeto era encerrado quando o paciente estava com o personagem virtual perto do objeto e verbalizava que o encontrou. Dessa forma, o OR era removido da cabeça do indivíduo e todo o trajeto era reiniciado (duração de 5 minutos aproximadamente). Todos os pacientes realizaram este mesmo percurso duas vezes e o trajeto até a loja de roupas teve uma duração aproximada de 10 minutos. Esta estratégia foi tomada para evitar possíveis sintomas de cybersickness e auxiliar na memorização do trajeto para as próximas etapas.

Os objetivos dessas sessões eram: 1) Encontrar uma camiseta regata vermelha dentro da loja de roupas (figura 3); 2) desviar de qualquer obstáculo (ex. Carros, pedestres, postes, etc.) que estivessem no caminho; 3) olhar para ambos os lados antes de atravessar a rua; 4) andar apenas pela calçada, até chegar em um cruzamento. Todos os objetivos foram verbalizados para os pacientes no início de cada sessão de treinamento cognitivo.

O aplicador podia auxiliar de forma direta os pacientes nestas sessões sem que isto gerasse pontos de ajuda. O auxílio foi feito de forma uniforme, por exemplo verbalizando "vire à esquerda no posto de gasolina", ou "continue reto até encontrar um prédio em construção". O aplicador devia avisar todas as vezes que o paciente cometia algum erro, como por exemplo, esquecer de olhar para os dois lados antes de atravessar a rua ou quando não andava pela calçada.

Treino Cognitivo – 2 (Sessões 5 a 7)

Foram adicionados aos objetivos e tarefas das sessões anteriores: 1) Encontrar mais um objeto - "Relógio de Parede" (figura 11); 2) atravessar algum cruzamento apenas na faixa de pedestre e quando não estivesse vindo nenhum carro. Os pacientes fizeram o mesmo percurso até a loja de roupas, porém ao encontrar os objetos da sessão (camiseta e relógio) o paciente deveria retornar ao metrô. A sessão era encerrada quando o paciente descia as escadas iniciais e chegava no local demarcado (figura 6).

O aplicador auxiliou todas as vezes que o paciente demonstrava ou verbalizava que estava perdido e/ou quando iniciava um percurso errado (ex. Continuar reto após o prédio em construção). Caso o paciente esquecesse de algum objeto o aplicador poderia lembrar o nome, apenas quando perguntado. Durante o percurso de volta, o paciente era auxiliado de forma direta (semelhante ao treino cognitivo 1). O paciente era avisado quando cometesse o mesmo erro três vezes para algum dos objetivos (ex. Não olhar para os lados).

Treino Cognitivo – 3 (Sessões 8 a 10)

Todos os pacientes realizaram o mesmo trajeto de ida a loja de roupas e de retorno à estação de metrô das sessões anteriores. Os pacientes deveriam encontrar um novo objeto - “Chinelo da cor Azul” (figura 11) e atravessar apenas no sinal verde de pedestre (mantendo as regras anteriores como não a atravessar quando estivesse vindo algum carro). A partir dessa sessão o aplicador poderia apenas dar dicas quando perguntado, como por exemplo, “lembre que você tinha que virar no posto de gasolina” ou “lembre que você tem que chegar até um prédio em construção”. Caso o paciente necessitasse de ajuda para encontrar um objeto, o aplicador dava as seguintes dicas: “lembre que era um objeto da cor azul, cor vermelha, ou algo que se encontra na parede”.

Treino Cognitivo – 4 (Sessões 11 e 12)

Nestas duas últimas sessões os pacientes deveriam realizar todos os objetivos sem qualquer auxílio do aplicador. O trajeto de ida e volta era o mesmo das sessões passadas. Os pacientes deveriam realizar todo o trajeto sem nenhuma ajuda do aplicador e encontrar na loja de roupas qualquer boné na cor branca (figura 3).

O percurso possuí ao todo 4 cruzamentos com semáforo para pedestres no trajeto de ida e apenas em 2 cruzamentos o semáforo se encontrava no trajeto de volta. Apenas na travessia do posto de gasolina não havia faixa de pedestres e ao longo do trajeto existem alguns objetos espalhados (ex. Cones, caixas de papelão,

lixeira). Em todas as sessões a quantidade, tipos de pedestres e carros eram aleatórios, tornando a experiência mais próxima de situações reais. Os pedestres se movimentavam também de forma aleatória e podiam ir de encontro com o personagem do paciente ou paravam a qualquer momento. Os carros podiam atravessar no sinal vermelho quando iam virar à direita, pois o sistema de trânsito deste jogo é baseado nas leis de tráfego dos Estados Unidos. Entretanto, a inteligência artificial desenvolvida tinha como base sempre parar o carro para evitar atropelar o personagem controlado pelo paciente. Estas informações foram explicadas para os pacientes nas primeiras sessões de treinamento cognitivo.

4.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 (SPSS). Todos os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas do programa Microsoft Excel 2013®.

Os instrumentos da ANP possuem valores normatizados para idade e/ou escolaridade. Dessa forma, os resultados dos escores brutos dos pacientes foram transformados em valores de Z escore. O Z-Score utiliza a pontuação do indivíduo no teste, a média e desvio padrão normatizada. Todos os resultados brutos dos instrumentos foram transformados em Z escore, com exceção de três instrumentos do WAIS-III: Vocabulário, Raciocínio Matricial e Sequência de números. Estes instrumentos não possuem normatização com média e DP e para isso foram utilizados os valores dos escores ponderados oferecidos pelo manual de correção do instrumento (106). Esta transformação é necessária, pois a mesma pontuação bruta de um indivíduo não tem o mesmo significado para outro indivíduo com idade e/ou escolaridade diferente. Os valores de Z-Score permitem classificar o indivíduo através de transformação em percentil (105). Consideramos desempenho abaixo da média esperada para os pacientes que obtiverem Z-score ≤ -1. Para obter o escore composto de cada domínio cognitivo, utilizamos a média aritmética dos Z escores dos testes que compuseram a ANP (tabela 1), esta forma de análise foi baseada em estudos prévios (114).

Utilizamos o teste de Shapiro-Wilk para verificar a natureza paramétrica das variáveis transformadas em Z escore e pontuação ponderada. Os elementos da avaliação neuropsicológica que possuíram distribuição normal foram analisados através do teste ANOVA (analysis of variance) para variação de medidas repetidas unidirecional. Utilizamos a correção de Bonferroni para os testes que possuíram significância estatística. Os instrumentos que possuíram distribuição não paramétrica foram avaliados através do teste de Friedman. Utilizamos o teste de correlação de Pearson e Spearman para analisar variáveis paramétricas e não paramétricas respectivamente.

As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequências relativas enquanto as variáveis contínuas que apresentaram distribuição paramétrica foram descritas em média e desvio padrão. As variáveis contínuas que não apresentaram distribuição paramétrica foram apresentadas em medidas de tendência central e dispersão.

Para todas as análises, consideramos achados estatisticamente significativos aqueles com valor p ou probabilidade de erro tipo I inferior a 5%.

4.8.1 Tratamento dos dados ausentes

Não houve nenhum dado ausente na ANP, humor ou de sintomas de cybersickness durante a primeira avaliação. Os dados ausentes da ANP e de humor na segunda e terceira avaliação foram tratados através do método de imputar a última observação válida (Last Observation Carried Forward – LOCF). Quando o valor da segunda avaliação estava ausente, utilizamos o valor da primeira avaliação para a segunda e terceira avaliação. Quando apenas o valor da terceira avaliação estava ausente, utilizamos o valor da segunda avaliação.

Não foram imputados nenhum valor para as variáveis ausentes provenientes das sessões de treinamento cognitivo (ex. quantidade de erros, tempo da sessão ou

sintomas de cybersickness). Um resumo dos procedimentos adotados e quantidade de valores imputados em cada desfecho e etapa do estudo está descrito no Anexo E.

4.9 Financiamento

O presente estudo recebeu auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com o número de processo 2016/11706-0.

5. Resultados

5.1 Aspectos sociodemográficos e clínicos

A maioria dos participantes deste estudo eram adultos jovens e todos os incluídos nas análises estatísticas eram do sexo masculino. Os pacientes incluídos possuíam em média 34,85 (DP± 11,12, intervalo: 20 – 54) anos de idade e escolaridade média de 8,08 (DP± 3,61, intervalo: 0 – 12) anos de estudo. Na data da primeira avaliação neuropsicológica, os pacientes possuíam tempo desde o trauma de 305,23 (DP± 51,23, intervalo: 202 – 364) dias. Em média os pacientes possuíram pontuação na ECG 6,77 (DP± 2,77, intervalo: 3 – 12). As frequências de ocorrência das características clínicas dos pacientes deste estudo são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas dos participantes do estudo

Características Clínicas	Frequência (%)
Escala de Coma de Glasgow na Admissão	
Escore ≤ 8	76,9
Mecanismo do Trauma	
Acidente de Moto	38,5
Queda	38,5
Acidente de Carro	7,7
Acidente de Caminhão	7,7
Atropelamento	7,7
Presença de traumatismos sistêmicos associados	53,8
Diagnóstico clínico	
Contusão	30,8
Lesão Difusa	46,2
Hematomo Subdural Agudo	15,4
Hemorragia Subaracnóidea	7,7

5.2 Avaliação neuropsicológica

5.2.1. Funções Executivas

A tabela 3 apresenta a média e desvio padrão por avaliação dos instrumentos que possuem normatização de valores brutos para Z escore e escores ponderados.

Tabela 3. Média (M) e Desvio Padrão (DP) dos resultados de Z escore da avaliação neuropsicológica aplicada na primeira (A1), segunda (A2) e terceira avaliação (A3)

Instrumentos	A1	A2	A3
	M (±DP)	M (±DP)	M (±DP)
HVLT-R			
Imediata	-1,79 (1,05)	-2,08 (1,08)	-1,64 (1,40)
Tardia	-2,49 (0,81)	-2,22 (1,00)	-2,12 (1,09)
Reconhecimento	-1,45 (1,23)	-1,49 (1,61)	-1,68 (1,50)
BVMT-R			
Imediata	-2,52 (0,98)	-1,98 (1,39)	-2,36 (1,03)
Tardia	-2,14 (1,21)	-1,82 (1,36)	-1,79 (1,31)
Reconhecimento	-1,01 (1,60)	-0,54 (1,48)	-0,59 (1,56)
FDT			
Leitura	-1,22 (1,64)	-1,14 (1,27)	-1,11 (1,32)
Erros	-0,69 (1,32)	-0,69 (1,32)	-0,69 (1,32)
Contagem	-1,14 (1,50)	-0,71 (1,30)	-0,62 (1,39)
Erros	-0,97 (1,55)	-0,34 (1,17)	-0,08 (0,89)
Alternância	-0,88 (1,35)	-0,62 (1,31)	-0,44 (1,33)
Erros	-0,60 (1,08)	-0,08 (1,10)	-0,08 (1,05)
Symbol Digit	-2,49 (0,60)	-1,89 (0,97)	-2,07 (0,85)
Dígitos			
Ordem Direta	-0,39 (0,75)	-0,95 (0,91)	-0,36 (0,94)
Ordem Indireta	-0,30 (0,61)	-0,56 (0,83)	-0,22 (0,69)
F.A.S	-2,31 (0,52)	-2,08 (0,67)	-2,17 (0,58)
Animais	-1,88 (0,71)	-1,66 (0,85)	-1,70 (0,98)
mWCST	-1,26 (0,97)	-0,75 (1,16)	-0,42 (1,25)

NOTA: HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised; BVMT-R: Brief Visuospatial Learning Test – Revised; FDT: Five Digit Test; mWCST: Modified Wisconsin Card Sorting Test

Utilizamos a média aritmética dos valores de Z escore dos testes FAS, Animais, Dígitos (Ordem Indireta), FDT (Alternância) e mWCST para avaliar as funções executivas (FE) como um único constructo (tabela 1). Conduzimos a análise de

medidas repetidas unidirecional ANOVA para determinar se havia diferenças estatisticamente significativas em FE ao longo das avaliações após treinamento cognitivo. Os dados possuíram distribuição aparentemente normal (p >0,05) (tabela 4 em anexo) e optamos por manter o valor discrepante na análise, conforme avaliado por gráfico do tipo Boxplot (Figura 12). A suposição de esfericidade não foi violada $\chi2(2) = 1,95$, $p = 0,38$.

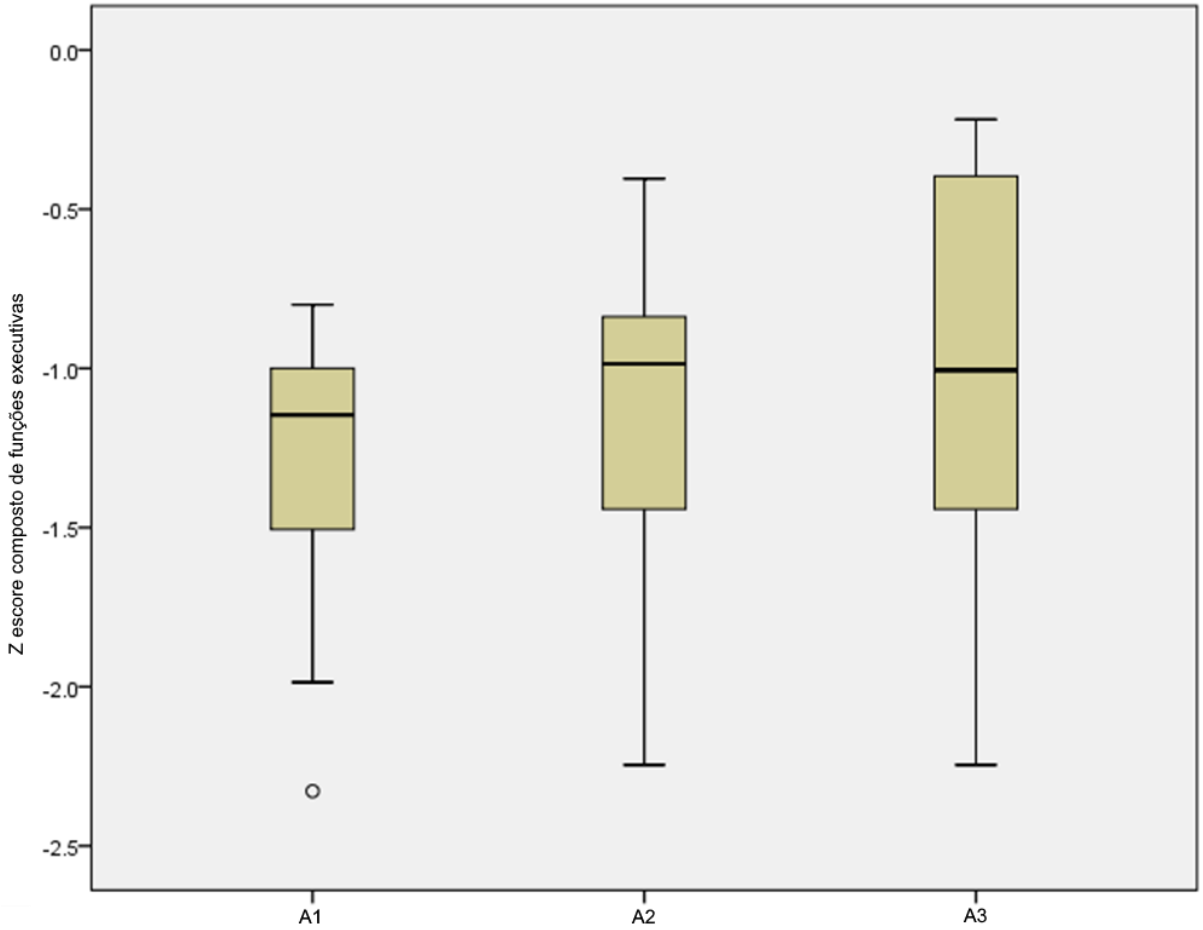
Após treinamento cognitivo houve alterações estatisticamente significativas no constructo FE ao longo das avaliações F (2, 24) = 7,32, $p < 0,01$, n2 parcial = 0,38. Os resultados de Z escore aumentaram de -1,33 (DP± 0,46, intervalo: -2,33 e -0,80), para -1,13 (DP± 0,52, intervalo: -2,25 e -0,40) e -0,99 (DP± 0,64, intervalo: -2,25 e -0,22) na primeira, segunda e terceira avaliação respectivamente. Análises post-hoc com correção de Bonferroni revelaram uma diferença estatística significativa apenas entre a primeira e terceira avaliação (p = 0,02) conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5. Comparação entre as diferenças médias no Z escore entre avaliações.

Período	Diferença entre níveis	Média	IC de 95%		P*
			LI	LS	
Entre A1 e A2	-1,33 e -1,13	-0,19	-0,41	0,02	0,88
Entre A1 e A3	-1,33 e -0,99	-0,34	-0,63	-0,05	**0,02**
Entre A2 e A3	-1,13 e -0,99	-0,14	-0,36	0,08	0,29

NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação; IC: Intervalo de Confiança; LI: Limíte Inferior; LS: Limíte Superior; *: análise *post-hoc* a partir da correção de Bonferroni; valor em negrito indica significância estatística.

Figura 12 – Representação gráfica do tipo *Boxplot* dos escores compostos de Função Executiva, segundo período de avaliação.



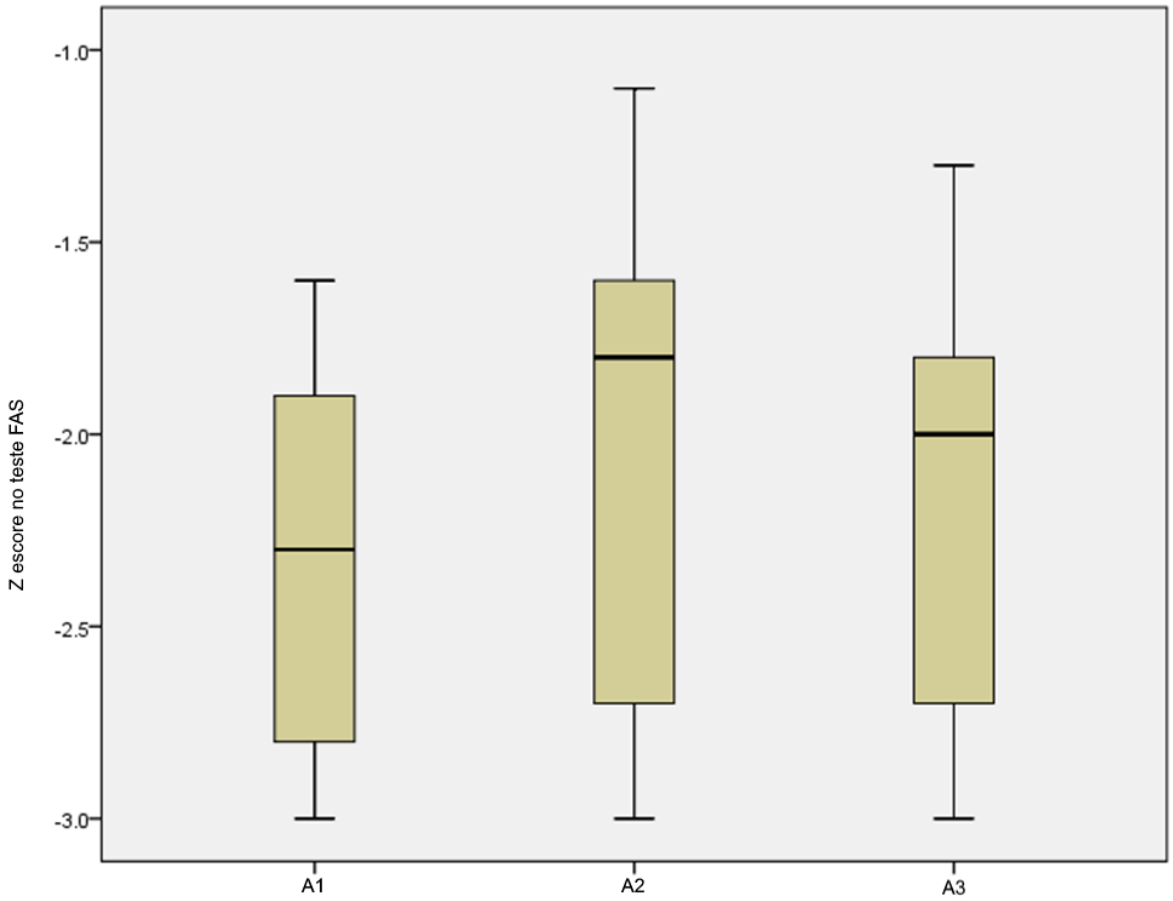
NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação

Em seguida analisamos cada elemento do escore composto de FE individualmente: FAS, mWCST, Dígitos (OI), FDT (Alternância) e Animais.

Na avaliação de fluência verbal (FAS) os pacientes obtiveram pontuação de Z escore em média de -2,31 (DP± 0,52, intervalo: -3,00 e -1,60), -2,08 (DP± 0,67, intervalo: -3,00 e -1,10) e -2,17 (DP± 0,58, intervalo: -3 e -1,3) na primeira, segunda e terceira avaliação respectivamente. A intervenção com RV imersiva não provocou mudanças estatisticamente significativas nos resultados do teste FAS ao longo das avaliações F (2, 24) = 1,51, p = 0,24, n2 parcial = 0,11. A figura 2 demonstra que não houve nenhum valor discrepante e os dados possuíram distribuição aparentemente

normal (p > 0,05) (tabela 4). A suposição de esfericidade foi atendida, conforme avaliada pelo teste de esfericidade de Mauchly χ2(2) = 4,23, p = 0,12.

Figura 13 – Representação gráfica do tipo *Boxplot* do Z escore no teste FAZ, segundo o período de avaliação

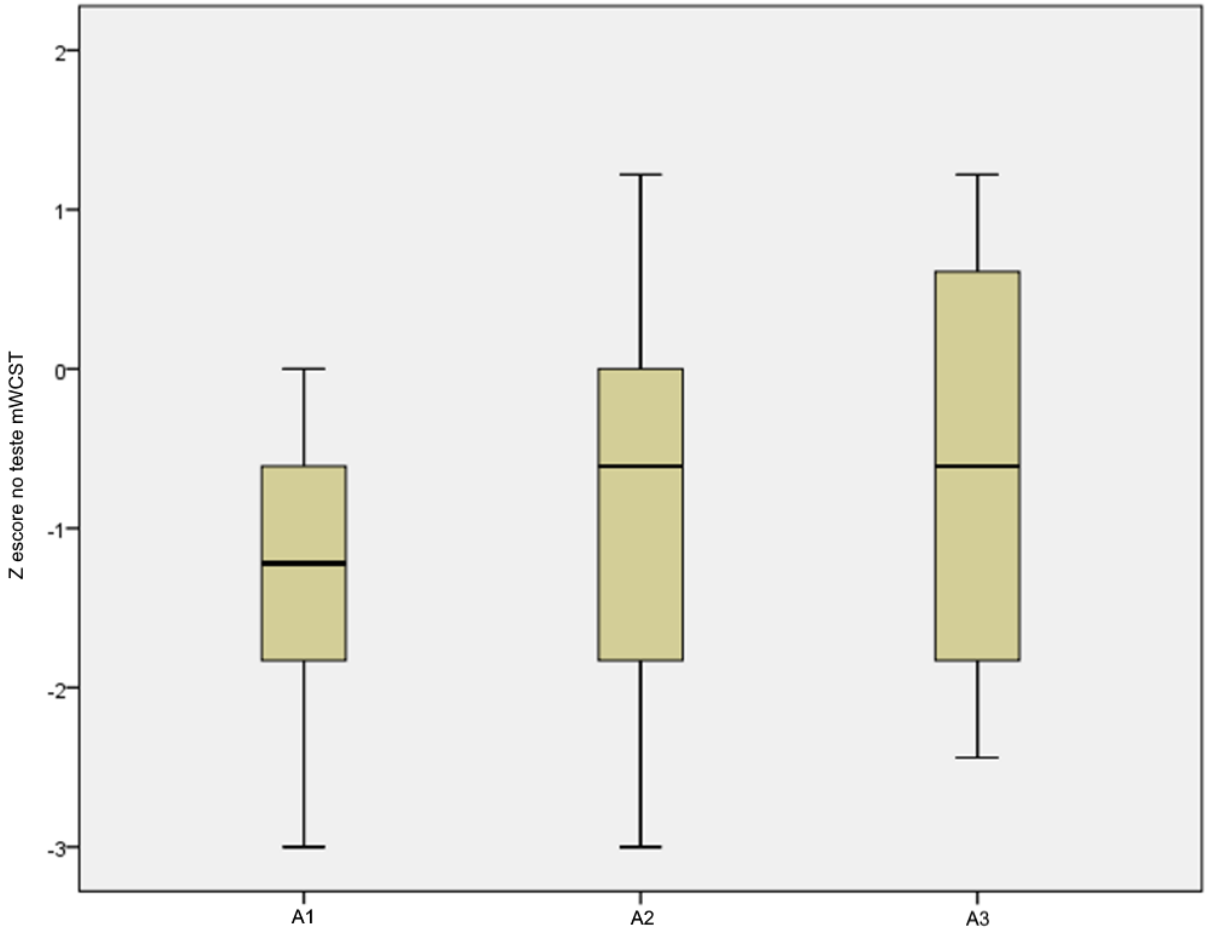


NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação

No instrumento de avaliação de flexibilidade mental (mWCST) os pacientes obtiverem melhor desempenho entre a primeira, segunda e terceira avaliação (tabela 3). Não houve valores discrepantes conforme avaliado por gráfico do tipo boxplot (figura 14) e a distribuição foi aparentemente normal (p > 0, 05) (tabela 4). A suposição de esfericidade foi atendida, conforme avaliada pelo teste de esfericidade de Mauchly χ2(2) = 0,36, p = 0,84. A intervenção com RV imersiva apresentou mudanças estatisticamente significativas nos resultados do teste mWCST ao longo das avaliações F (2, 24) = 4,32, p = 0,03, n2 parcial = 0,27. Análises post-hoc com correção

de Bonferroni revelaram uma diferença estatística significativa apenas entre a primeira e terceira avaliação (p = 0,03).

Figura 14 – Representação gráfica do tipo *Boxplot* do Z escore no teste mWCST, segundo período de avaliação



NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação

Os demais instrumentos que compuseram o constructo FE (tabela 1) não apresentaram distribuição normal (tabela 4) e foram analisados através do teste de Friedman. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as avaliações nos testes Animais (p = 0,73), Dígitos (Ordem Indireta (p = 0,22), SNL (p = 0,15) e FDT Alternância (p = 0,17). A tabela 6 apresenta diferenças entre as medianas destes instrumentos.

Tabela 6. Medidas repetidas dos Z escore e pontuação ponderada nos instrumentos de avaliação de Função Executiva por avaliação

Instrumento	Mediana (Q1 – Q3)			Friedman	p*
	A1	A2	A3		
Animais	-1,80	-1,80	-1,80	0,62	0,73
	(-2,60 – 1,40)	(-2,30 – 0,70)	(-2,50 – 1,20)		
Dígitos (OI)	-0,20	-1,00	-0,20	3,05	0,22
	(-0,80 – 0,15)	(-1,20 – 0,20)	(-0,90 – 0,50)		
SNL**	8,00	8,00	8,00	3,74	0,15
	(5,00 – 9,50)	(6,00 – 9,50)	(6,00 – 10,50)		
FDT	-0,20	-0,20	0,10	3,56	0,17
(Alternância)	(-1,85 – 0,10)	(-1,45 – 0,50)	(-1,25 – 0,50)		

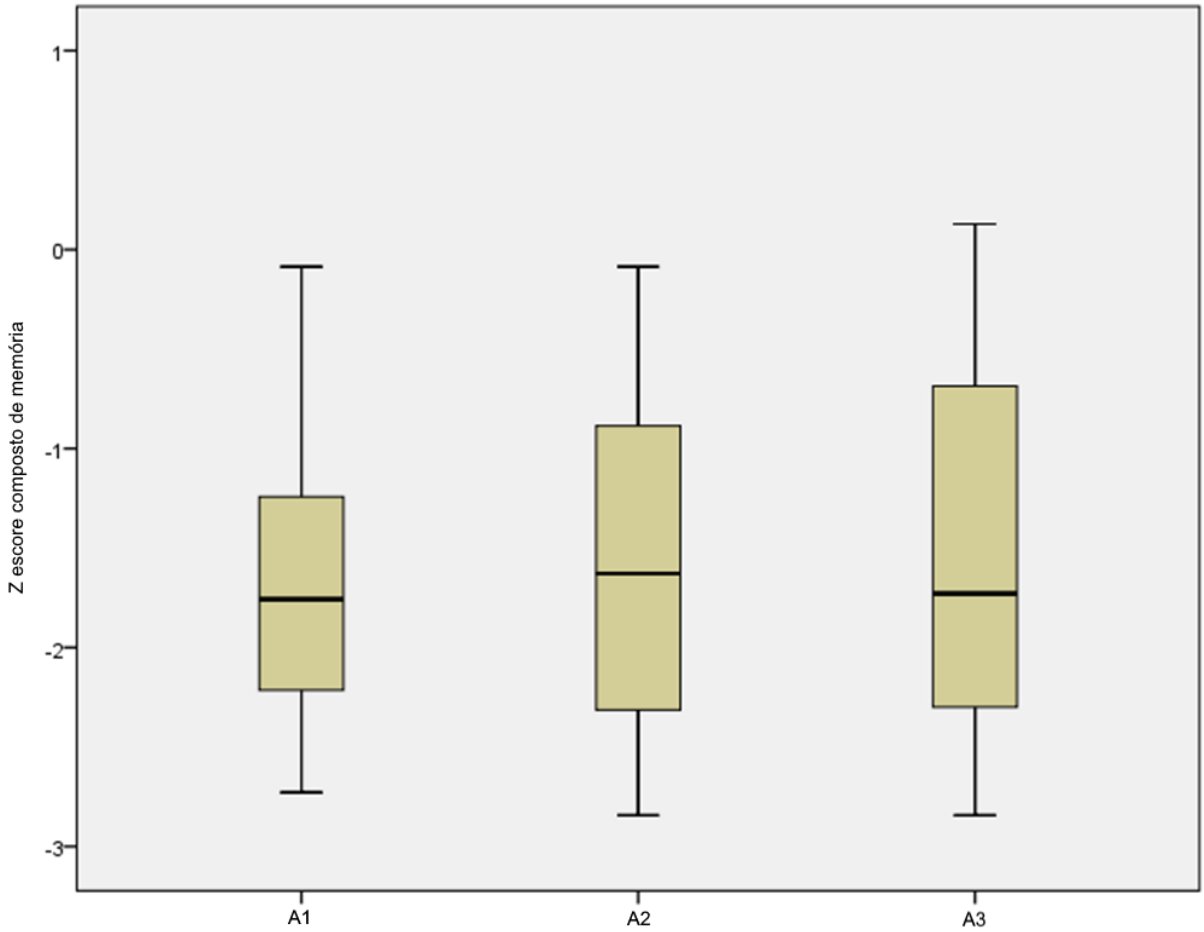
Nota: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação; *Referente à comparação entre os valores de Z escore ou pontuação ponderada entre as avaliações; **apresentação em pontuação ponderada; FDT: Five Digit Test; SNL: Sequência de Números e Letras.

5.2.2 Memória

Os testes HVLT, BVMT e Ordem Direta (Dígitos) compuseram o escore ponderado de memória e os pacientes pontuaram em média -1,68 (DP± 0,78, intervalo: entre -2,73 e -0,09) na primeira avaliação, -1,58 (DP± 0,83, intervalo: entre -2,84 e -0,09) na segunda avaliação e -1,51 (DP± 0,96, intervalo entre -2,84 e 0,13) na terceira avaliação. Os dados foram aparentemente normais ($p > 0,05$) (tabela 4) e não houve nenhum dado discrepante conforme apresentado na figura 15.

A intervenção com RV imersiva não provocou mudanças estatisticamente significativas nos resultados do escores compostos de memória ao longo das avaliações $F (2, 24) = 1,43$, $p = 0,26$, n2 parcial = 0,11.

Figura 15 – Representação gráfica do tipo Boxplot dos escores compostos de memória por período de avaliação



NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação

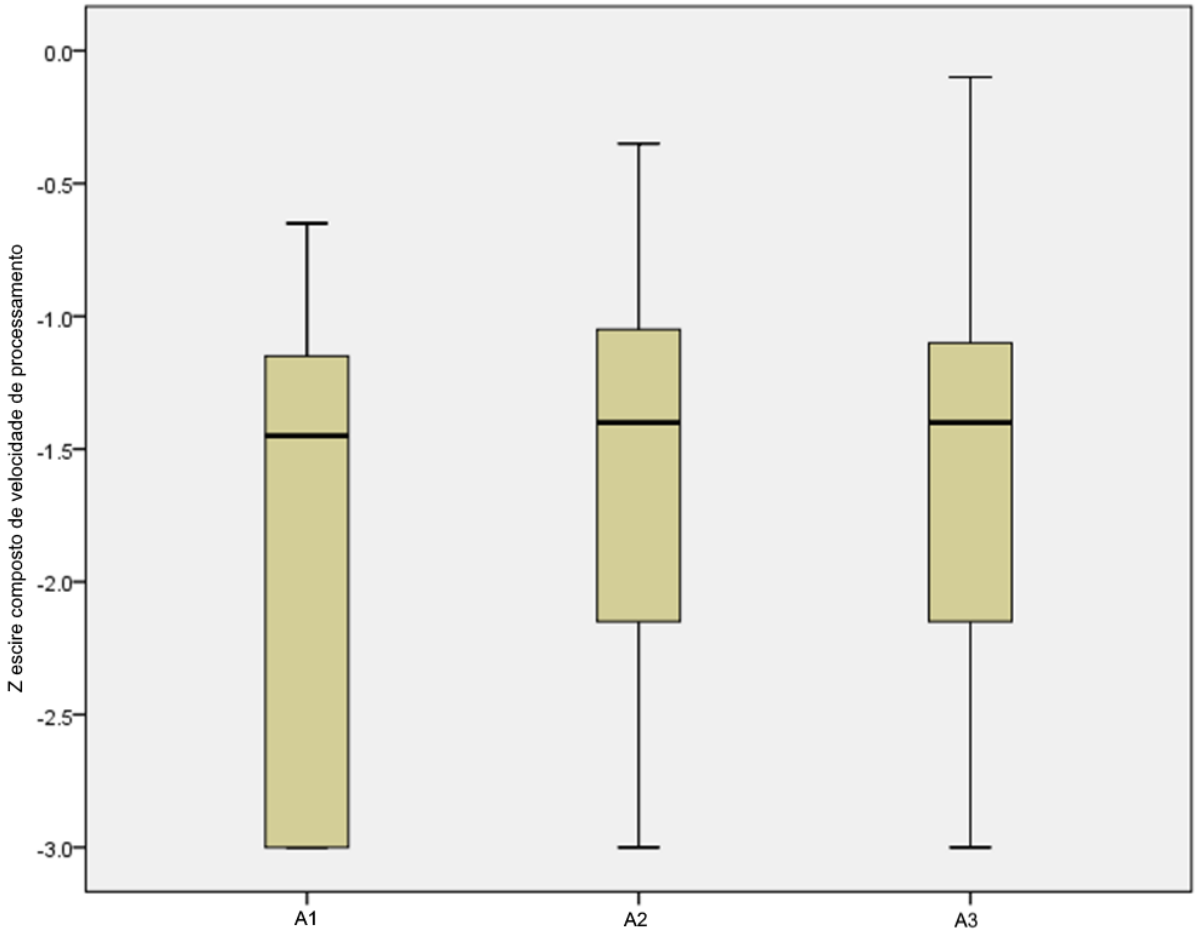
5.2.3 Velocidade de processamento

Foram utilizados os valores de Z escore dos testes Symbol Digit e etapa de contagem do FDT para compor o escore composto de velocidade de processamento.

O escore composto de velocidade de processamento não apresentou distribuição paramétrica (tabela 4) e não houve nenhum valor discrepante (figura 16). O teste de Friedman foi utilizado para determinar se havia diferenças nos escores compostos de velocidade de processamento ao longo das avaliações. O escore composto aumentou ligeiramente da primeira (mediana: -1,45) para segunda

avaliação (mediana -1,40) e se manteve na terceira avaliação (mediana: -1,40). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas, $\chi 2$ (2) = 0,62, p = 0,74.

Figura 16 – Representação gráfica do tipo *Boxplot* dos escores compostos de velocidade de processamento por período de avaliação



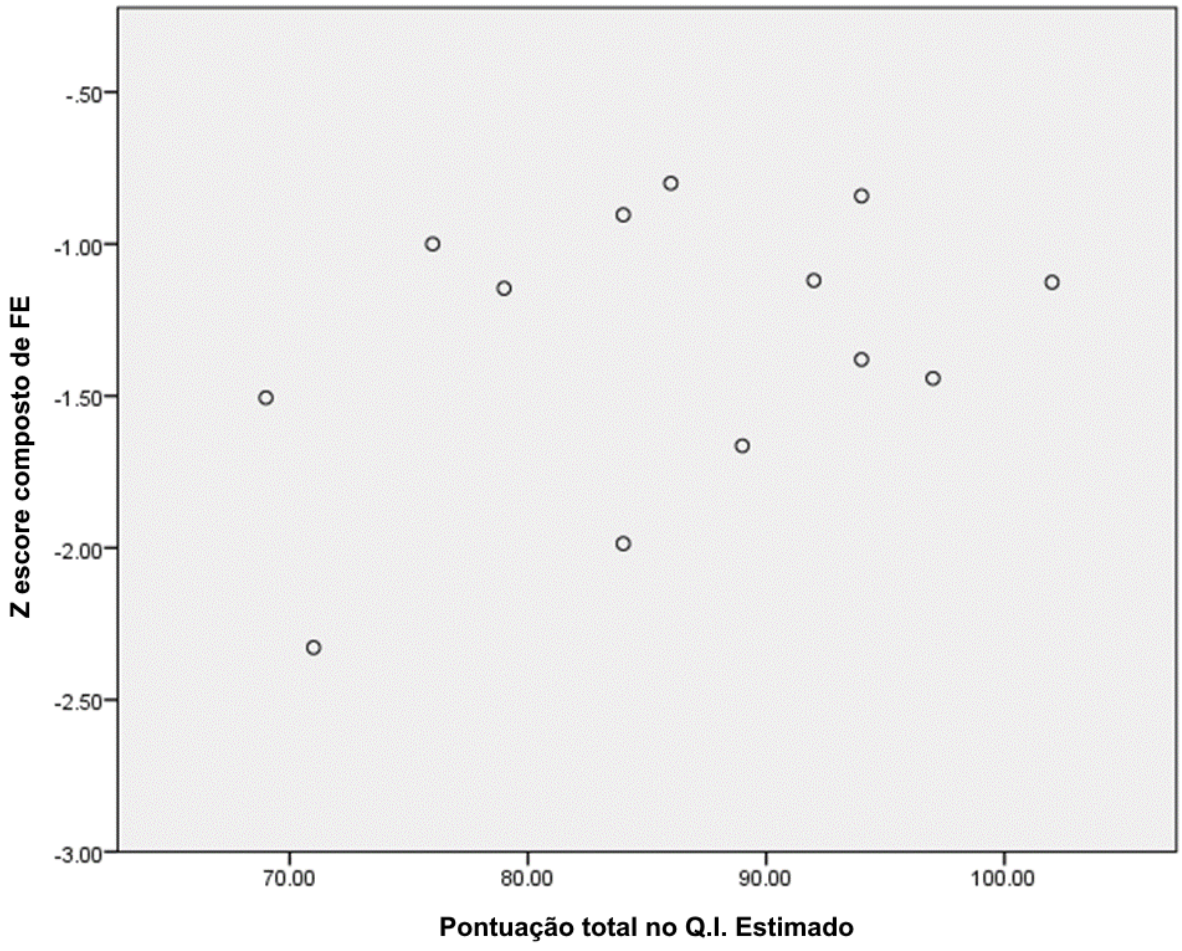
NOTA: A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação

5.2.4 Q.I. Estimado

Os subtestes vocabulário (pontuação ponderada média de 6,92, DP± 1,50) e raciocínio matricial (pontuação ponderada média de 9,84, DP± 1,50) foram utilizados para calcular o Q.I. estimado dos pacientes (115). Os pacientes apresentaram Q.I estimado em média de 85,92 (DP± 10,09, intervalo: 69,00 e 102,00).

Este instrumento foi utilizado para verificar possíveis associações entre maiores pontuações entre Q.I. estimado e desempenho nos instrumentos de FE. Análises preliminares mostraram uma relação aparentemente linear (figura 17) e a variável Q.I. estimado possuiu distribuição aparentemente normal (p = 0,87). Não houve correlação estatisticamente significante conforme avaliado pelo teste de correlação de Pearson, r = 0,35, p = 0,24.

Figura 17 – Representação gráfica do tipo dispersão entre as variáveis Q.I. Estimado e escores compostos de Funções Executivas



NOTA: Q.I. = Quoficiente de Inteligência

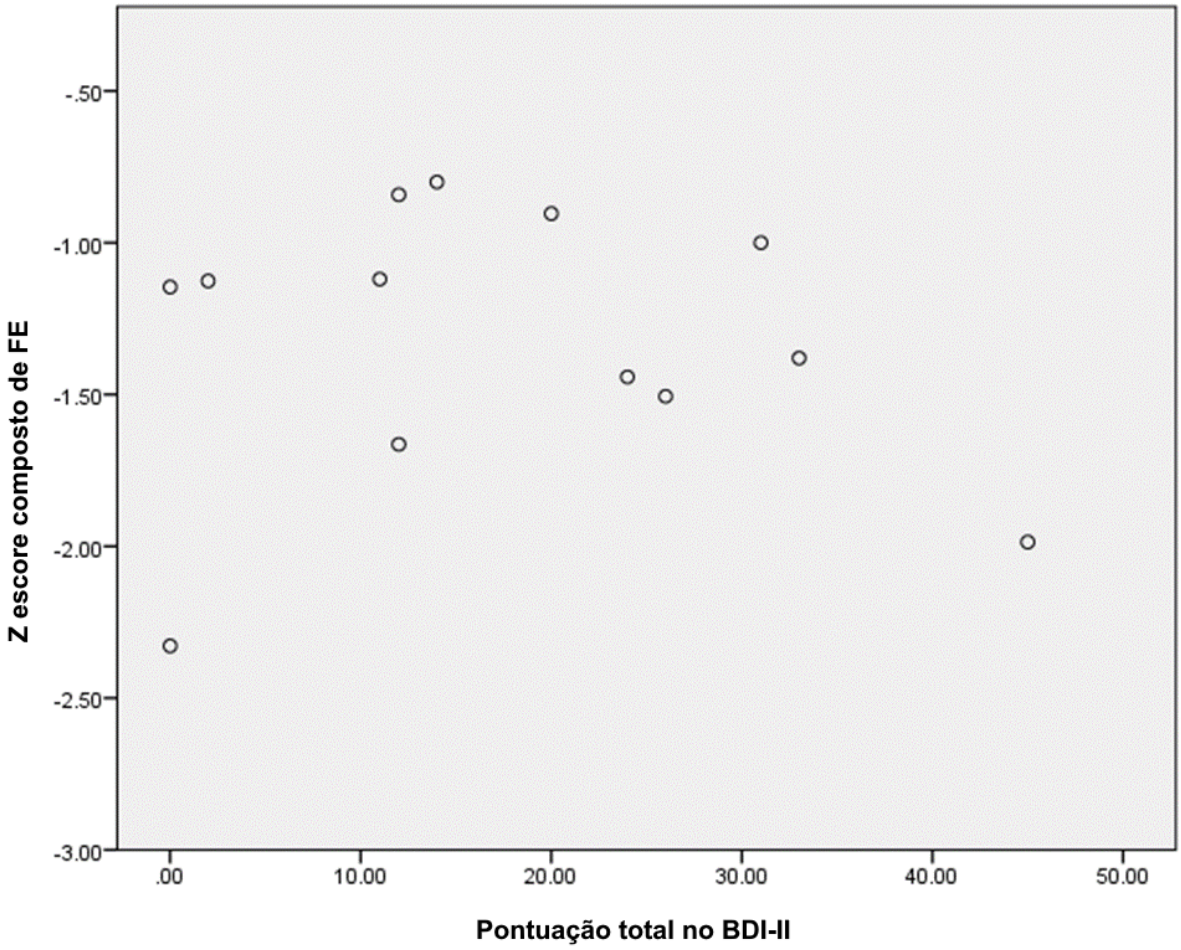
5.3 Avalição de Humor

Na avaliação de presença e intensidade de sintomas depressivos (BDI-II) os participantes pontuaram em média 17,69 (DP ±13,74) na primeira sessão. Essa pontuação condiz com a nota de corte de depressão leve a moderada (ref BDI-II). Entretanto, 6 pacientes (46,15%) possuíram pontuação acima de 18 pontos, dos quais três apresentaram sintomas compatíveis com depressão grave (pontuação > 30) (ref – BDI-II) (112).

Dessa forma, avaliamos se havia relação entre a performance dos pacientes nos instrumentos de FE e pontuação no BDI-II (figura 18). A pontuação em A1 do BDI-II possuiu distribuição aparentemente normal ($p = 0,59$). Não houve relação entre os escores compostos de FE e pontuação no BDI-II em A1 $r = -0,11$, $p = 0,71$.

Avaliamos possíveis efeitos da intervenção de RV nos sintomas de depressão ao longo das avaliações. A terceira avaliação do BDI-II não apresentou distribuição normal ($p = 0,01$), assim foi utilizado o teste de Friedman para analisar a variância. Os sintomas relatados pelos pacientes diminuíram da primeira (mediana = 14,00) para segunda (mediana = 11,00) e terceira (mediana = 5) avaliação. Entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas $\chi2$ (2) = 5,04, $p = 0,08$.

Figura 18 – Representação gráfica do tipo dispersão entre as pontuações no instrumento BDI-II em A1 e escores compostos de FE

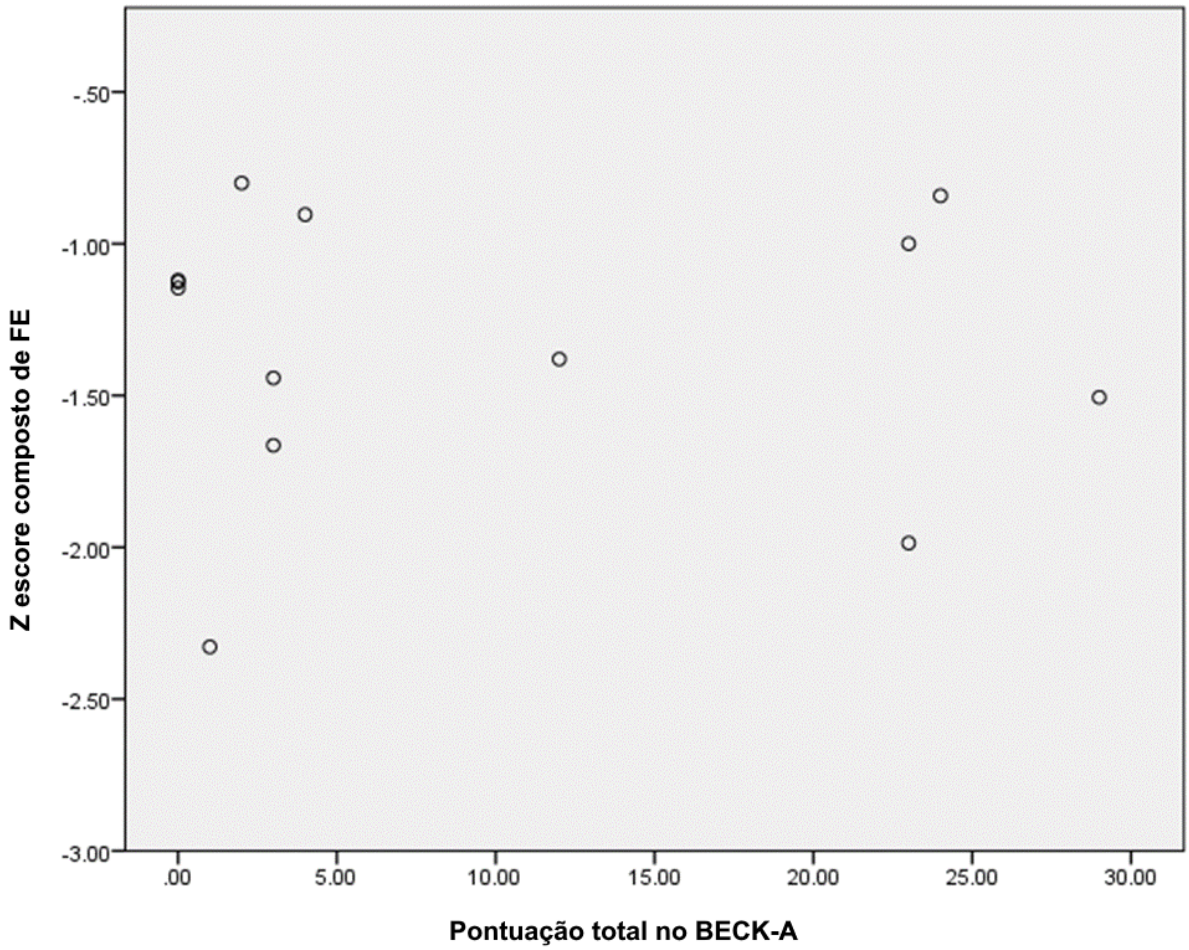


NOTA: A1: primeira avaliação; BDI-II: *Beck Depression Inventory – II*

Na avaliação de sintomas de ansiedade (BECK-A) os paciente obtiveram um ligeiro aumento nos sintomas de ansiedade da primeira (mediana = 3,00) para segunda (mediana = 5) avaliação e um declínio em A3 (mediana = 3). A distribuição da amostra na pontuação do BECK-A não apresentou normalidade em A1 ($p < 0,01$) e em A3 ($p < 0,01$). O teste de correlação de Spearman foi utilizado para verificar possível relação entre sintomas de ansiedade na primeira avaliação e performance nos instrumentos de FE (figura 19). Não houve relação entre os escores compostos de FE e pontuação no BECK-A na primeria avaliação rs = -0,02, p = 0,94.

Analisamos possíveis efeitos do treinamento cognitivo nos sintomas de ansiedade ao longo das três avaliações através do teste de Friedman. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a pontuação no BECK-A por período de avaliação $\chi 2$ (2) = 1,32, p = 0,52.

Figura 19 – Representação gráfica do tipo dispersão entre as pontuações no instrumento BECK-A na primeira avaliação e escores compostos de FE



NOTA: BECK-A: Escala de Ansiedade de Beck

5.4 Sessões de Realidade Virtual

Todos os indivíduos incluídos nas análises realizaram a primeira sessão de treinamento cognitivo sem dificuldade e cumpriram com todos os objetivos. Dentre os 13 indivíduos analisados neste estudo, 6 (46,15%) não realizaram o número total de sessões. Destes, quatro pacientes completaram 10 (15,38%) ou 11 (15,38%) sessões,

enquanto um paciente completou nove (7,69%) e apenas um o mínimo de oito (7,69%) sessões.

5.4.1 Tempo das sessões de treinamento cognitivo

Em todas as sessões foram registrados: 1) tempo que o paciente demorava para chegar até a loja de roupa (Ida) (foram feitos dois registros até a quinta sessão conforme explicado anteriormente); 2) tempo entre a loja de roupas até o metrô (a partir da quinta sessão) (Volta) e o tempo total (Total) que o paciente demorava para concluir todas as atividades. A tabela 7 apresenta o tempo em segundos que os pacientes demoravam em média a partir da segunda sessão de treinamento cognitivo.

Tabela 7. Média (M) e Desvio Padrão (DP) do tempo em segundos até a loja de roupas (Ida), até o metrô (Volta) e tempo total (Total) por sessão.

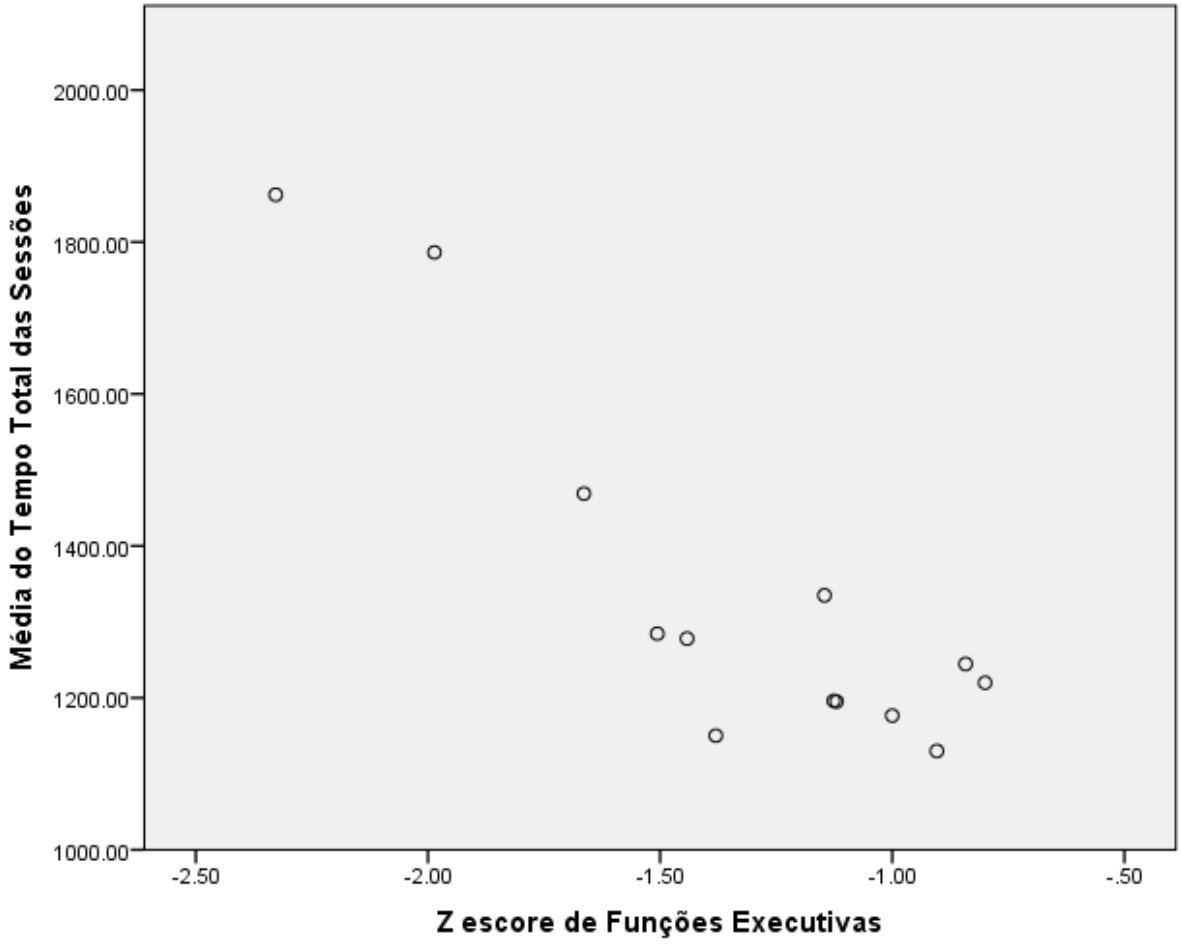
Sessão	Ida	Volta	Total
	M (±DP)	M (±DP)	M (±DP)
2*	767,08 (168,96)	681,58 (150,43)	1396,23 (323,39)
3*	620,75 (96,58)	662,33 (131,72)	1283,08 (151,97)
4*	658,54 (126,30)	556,85 (253,46)	1215,38 (332,45)
5	719,09 (247,23)	541,70 (314,18)	1211,55 (429,29)
6	690,67 (123,49)	670,83 (79,12)	1361,50 (194,51)
7	683,23 (147,86)	670,54 (128,27)	1354,54 (266,64)
8	780,15 (207,55)	699,31 (134,58)	1479,46 (323,83)
9	672,30 (154,61)	731,40 (294,22)	1403,70 (437,30)
10	719,92 (270,43)	663,75 (116,85)	1368,67 (373,35)
11	660,70 (186,15)	659,60 (185,76)	1320,30 (367,33)
12	683,00 (178,03)	641,36 (93,36)	1324,36 (268,08)

NOTA: *O tempo de volta é o segundo registro até a loja de roupas

Utilizamos o valor do escore composto FE e a média aritmética do tempo total das sessões (1332,88 segundos, DP ±235,74) para avaliar possível associação entre essas variáveis. A variável média de tempo total das sessões não obteve distribuição

aproximadamente normal (p = 0,02). A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a relação entre os escores de FE e tempo total das sessões. Análise preliminar de gráfico de dispersão demonstrou que a relação entre as variáveis aparenta ser monotônica (figura 20). Houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis com uma forte relação negativa entre a performance nos instrumentos de FE e tempo total das sessões $r_s(11) = -0{,}71$, $p < 0{,}01$.

Figura 20. Representação gráfica do tipo dispersão entre escores compostos de FE e tempo total das sessões (TT)



NOTA: FE: Funções Executivas

5.4.2 Erros nas sessões de treinamento cognitivo

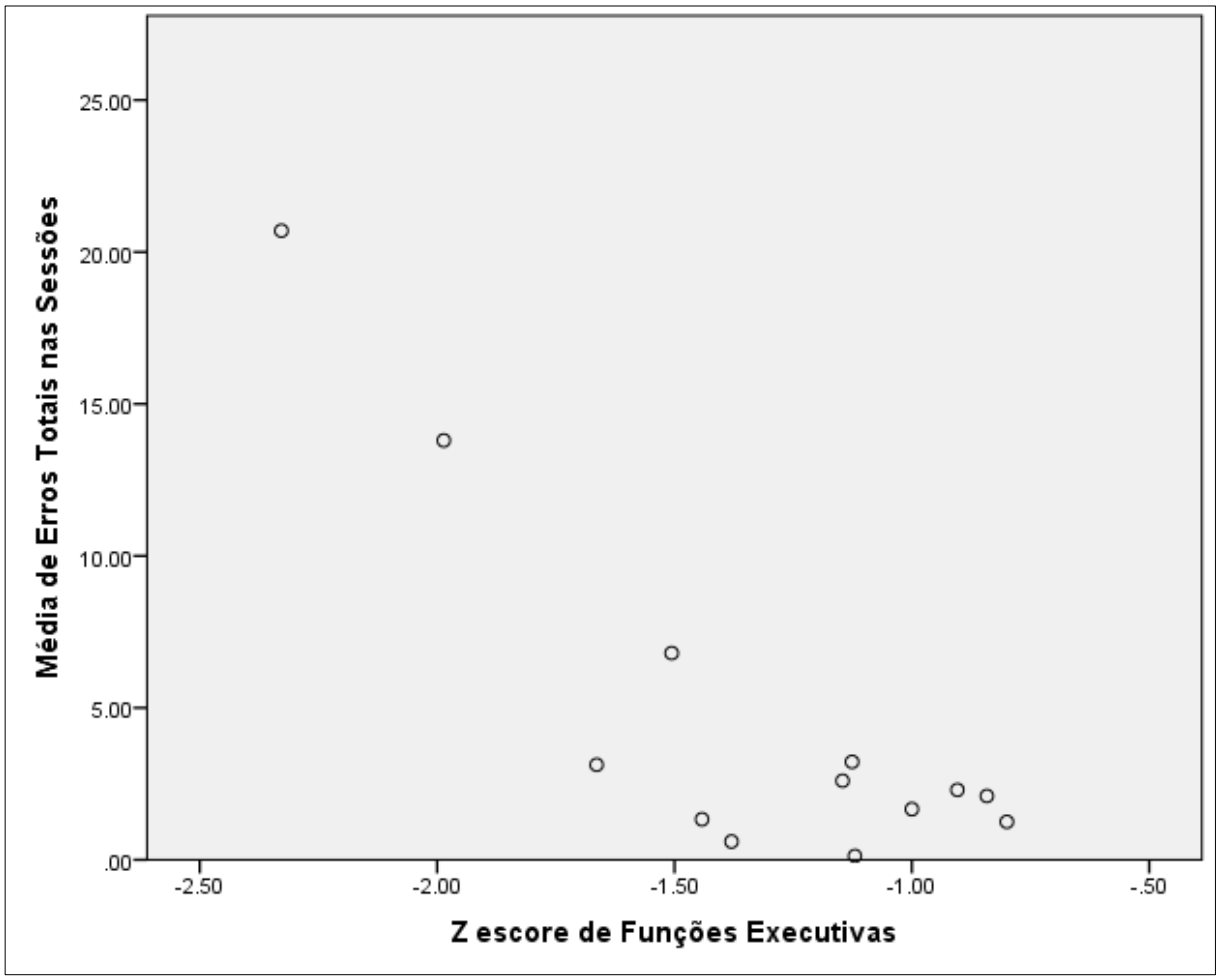
Todos os erros cometidos pelos pacientes foram somados para obtenção de um único valor de erro conforme descrito anteriormente. A tabela 8 descreve os erros totais que os pacientes obtiveram em média a partir da segunda sessão de treinamento cognitivo. A pontuação mínima em todas as sessões foi de 0 erros e nenhum paciente cometeu algum erro na primeira sessão de treinamento cognitivo.

Tabela 8. Média (M), Desvio Padrão (DP) e número máximo de erros totais cometidos pelos pacientes a partir da segunda sessão de treinamento cognitivo

Sessão	Erros Totais	
	M (±DP)	Máximo
2	2,77 (2,09)	6,00
3	2,08 (1,85)	6,00
4	2,69 (2,78)	9,00
5	4,09 (5,26)	15,00
6	3,50 (4,81)	17,00
7	3,77 (4,48)	15,00
8	6,69 (8,00)	24,00
9	6,50 (9,18)	31,00
10	6,33 (10,75)	36,00
11	8,10 (10,34)	33,00
12	5,73 (7,75)	24,00

Utilizamos o escore composto de FE e a média aritmética dos erros por sessão (4,59, DP± 6,02) para avaliar possível associação entre essas variáveis. A variável quantidade de erros totais obteve distribuição aproximadamente normal ($p < 0,01$). A relação entre FE e erros totais nas sessões foi analisada através da correlação de Spearman. Análise preliminar de gráfico de dispersão demonstrou que a relação entre as variáveis aparenta ser monotônica (figura 21). Houve diferença estatisticamente significativa, com uma forte relação negativa entre o escore composto de FE e quantidade de erros totais nas sessões $r_s(11) = -0,85$, $p < 0,01$.

Figura 21 – Representação gráfica do tipo dispersão entre escores compostos de FE e média da quantidade de erros totais nas sessões



NOTA: FE: Funções Executivas

Os principais erros cometidos pelos pacientes foram: 1) necessitar de algum tipo de ajuda na sessão (33,62%); 2) esquecer de olhar para os dois lados antes de atravessar a rua (27,73%); 3) esbarrar em algum objeto (ex. em outros personagens) durante o percurso (15,94%).

5.5 Avalição dos sintomas de *cybersickness*

O SSQ foi aplicado ao final de todas as sessões de RV e a tabela 9 apresenta os valores médios, desvio padrão e pontuação máxima no questionário por sessão. Calculamos a média aritmética da pontuação no SSQ (4,33, DP± 4,06) de todas as

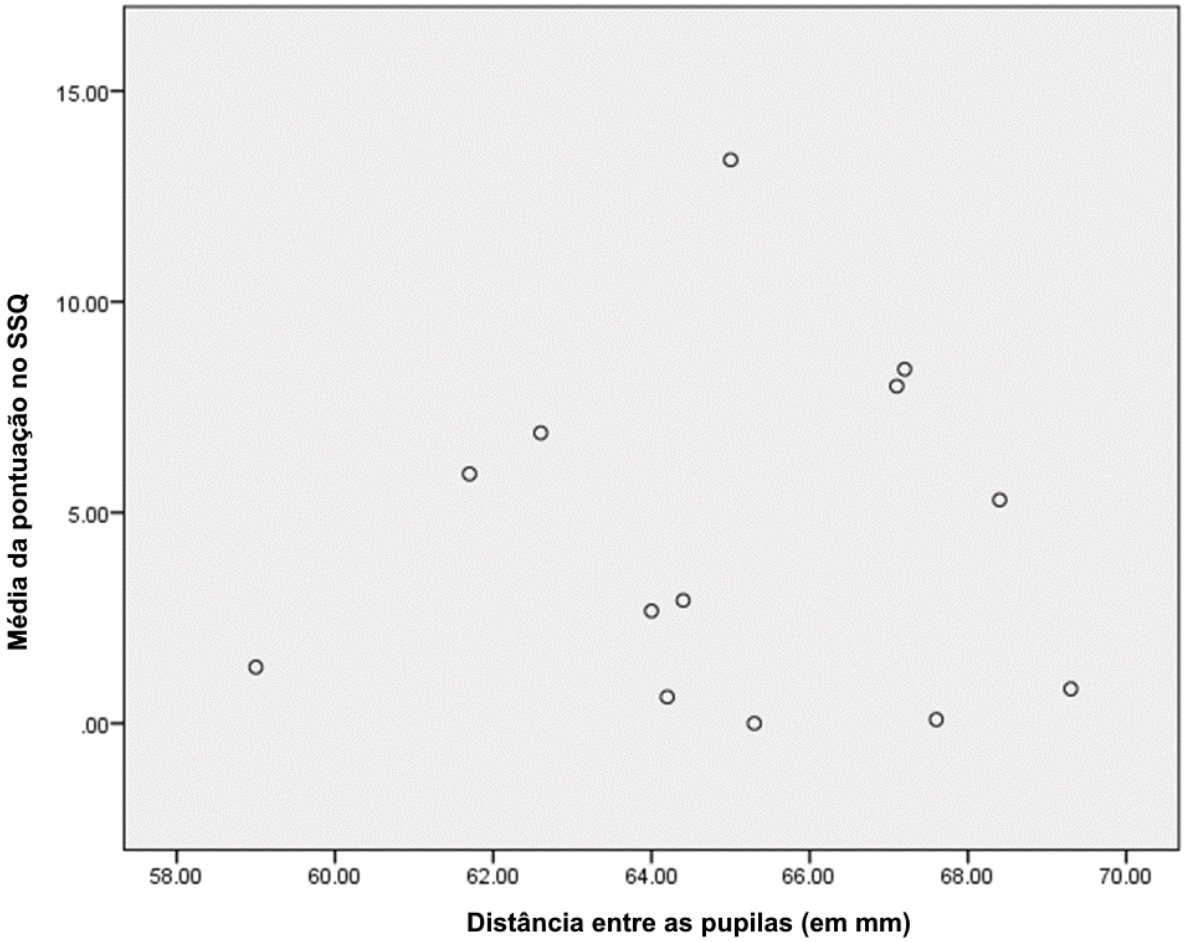
sessões para comparação com a variável distância entre as pupilas. Os pacientes possuíram em média 69,30 mm (DP± 2,90, intervalo: 59,00 e 69,30) de distância entre as pupilas. Esta mensuração e configuração inicial foi realizada para evitar possíveis sintomas de cybersickness. Dessa forma, foi realizado uma análise inicial através de gráfico de dispersão (figura 22) para verificar possível correlação entre as duas variáveis (distância entre as pupilas e cybersickness). A variável média da pontuação total no SSQ e distância entre as pupilas apresentaram distribuição aparentemente normal, p = 0,15 e p = 0,85, respectivamente. Não houve correlação entre a pontuação no SSQ e distância entre as pupilas r (11) = 0,03, p = 0,92.

Tabela 9. Média (M), Desvio Padrão (DP) e pontuação máxima no SSQ por sessão de treinamento cognitivo

Sessão	SSQ	
	M (±DP)	Máximo
1	5,67 (7,90)	26,00
2	11,15 (10,95)	36,00
3	6,25 (6,24)	19,00
4	4,15 (5,01)	15,00
5	4,00 (5,22)	17,00
6	4,92 (6,01)	20,00
7	3,31 (3,47)	11,00
8	1,83 (2,48)	7,00
9	2,40 (2,88)	8,00
10	2,08 (2,91)	8,00
11	2,00 (3,56)	9,00
12	2,91 (3,53)	10,00

NOTA: SSQ: *Simulator Sickness Questionnaire*

Figura 22 – Representação gráfica do tipo dispersão entre a média da pontuação no SSQ e ditância entre as pupilas.



6. DISCUSSÃO

Este projeto teve por objetivo avaliar os efeitos precoce e tardio do treinamento cognitivo em realidade virtual sobre as funções executivas de pacientes com TCE moderado e grave. Para alcaçar este objetivo os pacientes participaram de 12 sessões de treinamento cognitivo com foco em funções executivas. Avaliamos ainda presença de sintomas indesejados durante as sessões e diferenças nos sintomas de humor após a intervenção.

Os pacientes deste estudo possuíram melhor desempenho nos escores compostos de FE entre primeira (A1) e terceira avaliação (A3) ($p = 0,02$). Análise detalhada dos instrumentos que compuseram os escores de FE demonstrou que apenas o teste mWCST obteve diferença significativa entre as avaliações (A1 e A3) ($p = 0,02$). Condizente com outros estudos (116) que utilizaram este instrumento para avaliar disfunções executivas, os pacientes em A1 obtiveram um desempenho abaixo do esperado quando comparados com dados normativos (110). A diferença observada neste estudo deve ser interpretado com cautela, pois só avaliamos o número total de categorias diferentes que os pacientes conseguiam concluir no mWCST. Utilizamos este dado para avaliar a flexibilidade mental, pois outros fatores analisados como quantidade de erros perseverativos estão associados a aprendizagem e resolução de problemas (116).

Associado a isso, o teste mWCST não possuí diferentes formas de aplicação e assim como outros instrumentos neuropsicológicos pode sofrer de efeito de aprendizagem (117). Segundo Goldberd e colaboradores (118) o efeito aprendizagem pode ocorrer devido ao indivíduo se tornar familiarizado com a tarefa ou obter total compreensão para realizar a atividade na próxima avaliação. Entretanto, este instrumento é bem validado e ainda muito utilizado para mensurar funções executivas (116).

Os pacientes também obtiveram baixo desempenho na primeira avaliação no teste FAS (z escore = -2,31) e Animais (z escore = -1,88). Este achado condiz com os resultados encontrados na literatura, nos quais a performance em fluência verbal é pior em indivíduos com TCE (78). A análise individual desses testes não apresentou

diferenças significativas entre as avaliações neste estudo. Parte desses achados podem ser explicados, pois esses testes podem mensurar diversas funções cognitivas (ex. linguagem) e não apenas funções executivas. Whiteside e colaboradores (119) observaram em seu estudo que o teste FAS e Animais podem ser fatores de linguagem, porém não excluíram seu aspecto de avaliação de funções executivas. Desta forma, treinamento cognitivo focado em FE e que não apresentam elementos de treinamento de linguagem podem não exercer influência neste instrumento (120).

Outros aspectos como tempo entre avaliações (cerca de 4 meses) e a falta de grupo controle enfraquecem os resultados encontrados. Na avaliação de velocidade de processamento, os participantes não obtiveram diferenças significativas ao longo das sessões. Apesar de uma pequena diferença média entre a primeira e última avaliação, os pacientes ainda obtiveram desempenho abaixo do esperado (z escore < -1) na terceira avaliação (105). Estes achados não corroboram os resultados encontrados por Green e colaboradores (121). Em seu estudo, quanto mais jovens os pacientes (19 anos) maior a melhora natural na velocidade de processamento simples e complexa. Nosso estudo, também possuiu achados diferentes de outro estudo que utilizou realidade virtual não imersiva para treinamento cognitivo de 8 indivíduos diagnosticados com TCE grave (31). Neste estudo, os pacientes obtiveram melhor desempenho em velocidade de processamento após as sessões.

Os pacientes deste estudo tiveram desempenho abaixo do esperado quando comparados com sujeitos da mesma idade e/ou escolaridades (106, 107) nos intrumentos que avaliaram MO (Dígitos Ordem indireta e SNL). Diferentes componentes da MO permitem o indivíduo direcionar as informações reservadas a um propósito específico (REF 17). Atualmente, entende-se que a MO é um componente fundalmental das FE e parece ser crucial para funções de alta ordem estratégica (REF 19). Outros componentes de FE podem afetar o auto-monitoramento, avaliação e flexibilidade na resolução dos problemas (ref 18) e está diretamente relacionada à execução de atividades do cotidiano (ref 20). Neste projeto os pacientes deveriam andar por uma cidade em um ambiente virtual e realizar atividades muito próximas de atividades da vida diária. A pior performance dos pacientes nos testes específicos de

FE demonstra um comprometimento nestas funções. Este comprometimento observado nos instrumentos de FE parece ter sido demonstrado na execução correta das sessões. Os pacientes que possuíram pior desempenho nos testes de FE cometeram mais erros e demoraram mais tempo para completar as atividades. Entretanto, em todas as sessões os pacientes demoraram em média mais tempo do que o planejado para execução das atividades.

Os pacientes desse estudo possuíram pontuação nos instrumentos de memória abaixo da média esperada para população (z escore < -1)(103). Em nosso estudo, as primeiras sessões de treinamento cognitivo foram desenvolvidas para os pacientes aprenderem o trajeto até a loja de roupa sem dependerem exclusivamente de sua memória. Ou seja, os pacientes recebiam instruções diretas de como realizar o percurso sem a possibilidade que o aplicador esperasse algum erro para serem instruídos. Este tipo de abordagem é chamado de técnica de aprendizagem sem erros e parece ser benéfica para ensinar novas informações em pacientes com prejuízos de memória. Entretanto, a presença de disfunção executiva severa pode limitar os efeitos dessa forma de reabilitação (17). Observamos que a maioria dos pacientes conseguiram realizar o percurso após a quinta sessão sem ajuda do avaliador.

Green e colaboradores (121) avaliaram possíveis influências do Q.I. pré mórbido nas funções cogntivas de pacientes com TCE moderado e grave. Em seus achados, eles não encontraram evidências que o Q.I. pré mórbido e escolaridade aumentavam a recuperação natural dos indivíduos. Em partes, nosso estudo corrobora estes achados, pois não houve correlação entre os escores na avaliação de Q.I. estimado e escores compostos de FE. Apesar do Q.I. estimado estar aproximado ao QI, este ainda possui críticas e pode não estar demonstrando o real funcionamento intelectual do indivíduo.

Cerca de 46% dos pacientes desse estudo apresentaram sintomas compatíveis com depressão leve ou moderada e três pacientes (23%) apresentaram depressão grave. Depressão é considerada como um transtorno de humor frequente após lesões cerebrais (80) (81). Após a intervenção, onze pacientes relataram na última avaliação

sintomas compatíveis com depressão leve ou moderada. Apesar da diminuição em todas as avaliações nos escores do BDI-II, essas diferenças não apresentaram significância estatística.

Os participantes deste estudo relataram graves sintomas de tontura, mal-estar e sudorese nas primeiras sessões de RV. Estes sintomas ocorreram principalmente dentro da estação do metrô, ao subir as escadas e dentro da loja de roupas. Entretanto, ao longo das sessões a maioria dos participantes relataram nenhum ou sintomas leves de *cybersickness*. Estes resultados eram esperados, pois sintomas de cybersickness são problemas inerentes à realidade virtual desde a sua criação (102). Somado aos relatados em outros estudos que dispositivos do tipo HMD geralmente possuem maiores relatos de sintomas de *cybersickness* (36).

Não existem teorias definitivas que expliquem e consigam prever qual tipo de pessoa poderá sofrer estes sintomas (65). Dessa forma é necessário entender quais seriam as possíveis causas afim de prever a suscetibilidade de um usuário a cybersickness. Um dos problemas pode ser a imprecisão da câmera virtual do HMD se alinhar com a distância entre as pupilas de cada participante. Essa imprecisão poderia alterar a interpretação de estereoscopia do cérebro a partir da fusão das imagens bidimensionais. Baseado nesse problema, hipotetizamos que pacientes que possuíssem distância entre as pupilas muito diferentes da média da população poderiam sentir mais sintomas de cybersickness. Os participantes desse estudo obtiveram distância entre as pupilas em média de 65,06 mm, achados semelhantes aos apresentados com 1771 participantes do sexo masculino (média de 64,67 mm) (122). Entretanto, nossa hipótese não se confirmou e não houve correlação entre os escores totais do SSQ e distância entre as pupilas ($p = 0,91$).

Entretanto, com avanços na tecnologia alguns critérios descritos como possíveis causadores de sintomas indesejáveis podem estar sendo remediados. O software do Oculus Rift responsável pela produção das imagens pode ter sido bem preciso e ter remediado os efeitos em pacientes com distâncias muito diferentes. Apesar de HMD causarem piores sintomas de cybersickness quando comparados

com outros dispositivos (83), este é o primeiro estudo de nosso conhecimento que utilizou o Oculus Rift em pacientes com TCE. Nosso estudo demonstrou que o uso prolongado do Oculus Rift é bem tolerado pelos pacientes de TCE e a familiarização com o dispositivo pode diminuir os sintomas (65).

6.1 Limitações

Os participantes foram selecionados a partir de amostra de conveniência em hospital de excelência, podendo não representar o prognóstico de pacientes que receberam atendimento em outros hospitais. Uma das principais limitações deste estudo foi a falta de um grupo controle que permitiria concluir que os efeitos encontrados são apenas resultado da intervenção. O número pequeno da amostra também dificulta a generalização e poder do efeito desses resultados.

Outra limitação deste estudo foi o grande número de sessões em um período de um mês. Pacientes que possuem comprometimento cognitivo e que necessitam de intervenção, geralmente são acompanhados dos familiares. No nosso estudo, os pacientes necessitavam ir até o hospital pelo menos 13 vezes, ocorrendo um alto custo para o paciente e familiares. Recomenda-se que próximos estudos que necessitem que os pacientes se desloquem várias vezes de suas casas possuam algum tipo de auxílio financeiro.

Entretanto, a empresa *Sony Computer Entertainment*® lançou em outubro de 2016 (após o início desse projeto) um HMD para seu videogame (*Playstation* 4®) o Playstation VR. Ao utilizar o GTA-V nestes dispositivos, não são necessárias todas as modificações realizadas neste projeto e torna portátil a aplicação deste método. O valor desses dois dispositivos são consideravelmente mais barato do que os dispositivos utilizados neste projeto. Estes dois dispositivos poderiam ser utilizados na casa do paciente (necessitando apenas de uma televisão) tornando nulo o custo para estes indivíduos e poderia aumentar o interesse e participação nesse tipo de pesquisa.

Uma das dificuldades em realizar pesquisas com TCE moderado e grave é a quantidade de óbitos que esta injúria causa. Em nosso estudo, cerca de 27% dos pacientes que possuíram diagnóstico de TCE com lesão frontal e poderiam ter sido incluídos vieram à óbito. Essa taxa de mortalidade é bem próxima com a observada em estudo recente realizado com vítimas de TCE grave (55). Areas e colaboradores (55) encontraram cerca de 31% de mortalidade nos 266 pacientes examinados em seu estudo. Especificamente na cidade de São Paulo, Junior e colaboradores (123) encontram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 19% em sua amostra de 1275 vítimas de TCE. A menor taxa de mortalidade observada por eles (123) pode ser devida à inclusão de pacientes com maior pontuação na ECG (variação entre 3 e 15). Neste estudo, cerca de 76,90% da amostra possuiu pontuação na ECG menor ou igual a 8.

Uma das limitações deste estudo foi utilizar apenas a quantidade total de categorias realizadas pelos participantes no mWCST. Fatores como quantidade de erros totais, respostas perseverativas são categorias de resolução de problemas e aprendizagem e podem aumentar o escopo da avaliação de funções executivas. O efeito de aprendizagem também pode ter ocorrido neste teste influenciando nos resultados dos escores compostos de FE.

7. Conclusão

Nosso estudo verificou a possibilidade de utilizar um método de treinamento cognitivo com realidade virtual imersiva em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave. A maioria dos pacientes conseguiram realizar todos os objetivos das sessões sem dificuldade, porém demoraram mais tempo do que o esperado para concluir a sessão.

A análise dos resultados na avaliação neuropsicológica demonstrou que os pacientes possuíram melhor desempenho após a intervenção nos escores de FE. Entretanto, não houve diferença entre as avaliações nos instrumentos de avaliação de memória e velocidade de processamento.

Os participantes desta pesquisa possuíram sintomas compatíveis com depressão moderada e ao longo do tempo os escores médios diminuíram. Entretanto, não houve diferença estatística significativa entre as avaliações. A avaliação de sintomas e intensidade de ansiedade também não demonstrou diferença ao longo das avaliações.

Observamos que os pacientes que possuíram pior desempenho em funções executivas realizaram as atividades com maior dificuldade e em maior tempo. Entretanto, demonstramos que os pacientes conseguiram utilizar o Oculus Rift por tempo prolongado com ausência ou presença de sintomas leves de cybersickness ao longo das sessões. Todos os pacientes diminuíram a intensidade ou presença dos sintomas conforme foram se habituando com o dispositivo.

8. Referências

1. Ghajar J. Traumatic brain injury. The Lancet. 2000;356(9233):923-9.
2. Andrade AFd, Figueiredo EG, Teixeira MJ, Amorim RLOd, Paiva WS. Neurotraumatologia. Guanabara Koogan; 2015.
3. Cole TB. Global road safety crisis remedy sought. Jama. 2004;291(21):2531-2.
4. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. NeuroRehabilitation-An Interdisciplinary Journal. 2007;22(5):341-54.
5. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. The Journal of head trauma rehabilitation. 2006;21(6):544-8.
6. Maset A, Andrade A, Martucci SC, Frederico LM. Epidemiologic features of head injury in Brazil. Arq bras neurocir. 1993;12(4):293-302.
7. Who. World health statistics 2008: World Health Organization; 2008.
8. Wilson M, Kolias A, Hutchinson P. Neurotrauma-a multidisciplinary disease. International journal of clinical practice. 2014;68(1):5-7.
9. Sitsapesan HA, Lawrence TP, Sweasey C, Wester K. Neurotrauma outside the high-income setting: A review of audit and data-collection strategies. World neurosurgery. 2013;79(3-4):568-75.
10. Andrade AFd, Paiva WS, Amorim RLOd, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. Revista da Associação Médica Brasileira. 2009;55(1):75-81.
11. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2004;24(2):133-50.
12. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. Brain. 2007;130(10):2508-19.
13. Lima D, Simão CF, Abib CS. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma. Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. Injury. 2008;39(5):604-11.
14. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. Journal of neurology. 2003;250(1):1-6.
15. Freire FR, Coelho F, Lacerda JR, da Silva MF, Gonçalves VT, Machado S, et al. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury. Dementia Neuropsychology. 2011;5(1):17-25.
16. Cicerone K, Levin H, Malec J, Stuss D, Whyte J. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. Journal of cognitive neuroscience. 2006;18(7):1212-22.
17. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2011;92(4):519-30.
18. Larson EB, Feigon M, Gagliardo P, Dvorkin AY. Virtual reality and cognitive rehabilitation: a review of current outcome research. NeuroRehabilitation. 34. Netherlands2014. p. 759-72.
19. Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. Virtual reality in brain damage rehabilitation: review. CyberPsychology & Behavior. 2005;8(3):241-62.

20. Joseph P-A, Mazaux J-M, Sorita E. Virtual reality for cognitive rehabilitation: from new use of computers to better knowledge of brain black box? International Journal on Disability and Human Development. 2014;13(3):319-25.
21. NETTO AV, Machado LdS, Oliveira MCFd. Realidade virtual-definições, dispositivos e aplicações. Revista Eletrônica de Iniciação Científica-REIC Ano II. 2002;2.
22. Goradia I, Doshi J, Kurup L. A review paper on oculus rift & project Morpheus. International Journal of Current Engineering and Technology. 2014;4(5):3196-200.
23. Desai PR, Desai PN, Ajmera KD, Mehta K. A review paper on oculus rift-A virtual reality headset. arXiv preprint arXiv:14081173. 2014.
24. Pietrzak E, Pullman S, McGuire A. Using virtual reality and videogames for traumatic brain injury rehabilitation: A structured literature review. GAMES FOR HEALTH: Research, Development, and Clinical Applications. 2014;3(4):202-14.
25. Holden MK. Virtual environments for motor rehabilitation. Cyberpsychology & behavior. 2005;8(3):187-211.
26. Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, Opdyke D. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. The American journal of psychiatry. 1995;152(4):626.
27. Turner WA, Casey LM. Outcomes associated with virtual reality in psychological interventions: where are we now? Clinical psychology review. 2014;34(8):634-44.
28. Rizzo AA, Buckwalter JG, Neumann U. Virtual reality and cognitive rehabilitation: a brief review of the future. The Journal of Head Trauma Rehabilitation. 1997;12(6):1-15.
29. Grantcharov TP, Kristiansen V, Bendix J, Bardram L, Rosenberg J, Funch-Jensen P. Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training. British Journal of Surgery. 2004;91(2):146-50.
30. Castiello U, Lusher D, Burton C, Glover S, Disler P. Improving left hemispatial neglect using virtual reality. Neurology. 2004;62(11):1958-62.
31. Mendes L, Barbosa F, Reis LP. Realidade virtual e reabilitação neurocognitiva da lesão cerebral adquirida: estudo exploratório. Livro de atas do VIII Simpósio Nacional de Investigação em Psicologia. 2013.
32. Aida J, Chau B, Dunn J. Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: A literature review. NeuroRehabilitation. 2018(Preprint):1-8.
33. Kolasinski EM. Simulator Sickness in Virtual Environments. DTIC Document; 1995.
34. Kennedy RS, Lane NE, Berbaum KS, Lilienthal MG. Simulator sickness questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. The international journal of aviation psychology. 1993;3(3):203-20.
35. Carvalho MRd, Costa RTd, Nardi AE. Simulator Sickness Questionnaire: translation and cross-cultural adaptation. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2011;60(4):247-52.
36. Sharples S, Cobb S, Moody A, Wilson JR. Virtual reality induced symptoms and effects (VRISE): Comparison of head mounted display (HMD), desktop and projection display systems. Displays. 2008;29(2):58-69.
37. LaViola Jr JJ. A discussion of cybersickness in virtual environments. ACM SIGCHI Bulletin. 2000;32(1):47-56.

38. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A, Cattaneo A, Barbieri E, Brancotti A. Evaluation and retraining of adults' cognitive impairments: Which role for virtual reality technology? Computers in Biology and Medicine. 1995;25(2):213-27.
39. Sundman MH, Hall EE, Chen N-k. Examining the relationship between head trauma and neurodegenerative disease: A review of epidemiology, pathology and neuroimaging techniques. Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism. 2014;4.
40. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta neurochirurgica. 2006;148(3):255-68.
41. SUSAN LH, JANET EH, JACQUES M. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. Brain Injury. 1997;11(9):649-59.
42. Koizumi MS, Lebräo ML, Mello-Jorge MHPd, Primerano V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, 1997. Arq Neuropsiquiatr. 2000:81-9.
43. de Almeida CER, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PAM, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic brain injury epidemiology in Brazil. World neurosurgery. 2016;87:540-7.
44. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. The Journal of head trauma rehabilitation. 2006;21(5):375-8.
45. Summers CR, Ivins B, Schwab KA. Traumatic brain injury in the United States: an epidemiologic overview. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine. 2009;76(2):105-10.
46. Berg J, Tagliaferri F, Servadei F. Cost of trauma in Europe. European Journal of Neurology. 2005;12(s1):85-90.
47. Humphreys I, Wood RL, Phillips CJ, Macey S. The costs of traumatic brain injury: a literature review. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2013;5:281.
48. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny KI. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. Bmj. 2000;320(7250):1631-5.
49. Puvanachandra P, Hyder AA. The burden of traumatic brain injury in Asia: a call for research. Pak J Neurol Sci. 2009;4(1):27-32.
50. Kreutzer JS, Seel RT, Gourley E. The prevalence and symptom rates of depression after traumatic brain injury: a comprehensive examination. Brain Injury. 2001;15(7):563-76.
51. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. The Journal of emergency medicine. 2000;19(1):67-71.
52. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, et al. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. Journal of neurotrauma. 2004;21(9):1131-40.
53. Sousa Rd, Regis FC, Koizumi MS. Traumatismo crânio-encefálico: diferenças das vítimas pedestres e ocupantes de veículos a motor. Rev Saúde Pública. 1999;33(1):85-94.
54. Gaudêncio TG, Leão GdM. A epidemiologia do traumatismo crânio-encefálico: um levantamento bibliográfico no Brasil. Rev Neurocienc. 2013;21(3):427-34.

55. Areas FZ, Schwarzbold ML, Diaz AP, Rodrigues IK, Sousa DS, Ferreira CL, et al. Predictors of Hospital Mortality and the Related Burden of Disease in Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicentric Study in Brazil. Front Neurol. 2019;10:432.
56. de Almeida Gentile JK, Himuro HS, Rojas SSO, Cordeiro V, Veiga LECA, de Carvalho JC. Condutas no paciente com trauma crânioencefálico. Rev Bras Clin Med São Paulo. 2011;9(1):74-82.
57. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JA. Recent advances in neurotrauma. J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59(8):641-51.
58. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. Current opinion in neurology. 2004;17(6):711-8.
59. Adams JH, Graham D, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1982;12(6):557-63.
60. Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP, Genin GM. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. Journal of biomechanics. 2006;39(6):1086-95.
61. Bayly PV, Cohen T, Leister E, Ajo D, Leuthardt E, Genin G. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. Journal of neurotrauma. 2005;22(8):845-56.
62. Oliveira E, Lavrador JP, Santos MM, LOBO ANTUNES J. Traumatismo Crânio-Encefálico: Abordagem Integrada. Acta Médica Portuguesa. 2012;25(3).
63. Miotto EC, Cinalli FZ, Serrao VT, Benute GG, Lucia MCS, Scaff M. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury. Arquivos de Neuro-psiquiatria. 2010;68(6):862-8.
64. Melo JRT, Oliveira J, Silva RAd, Moreira E. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. Arq Neuropsquiatr. 2005;63:1054-7.
65. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. Psychiatric Clinics of North America. 2014;37(1):1-11.
66. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. Cognitive psychology. 2000;41(1):49-100.
67. Dos Santos FH. Funções executivas. ANDRADE, VM; SANTOS, FH; BUENO, OFA Neuropsicologia hoje São Paulo: Artes Médicas. 2004:125-34.
68. Hamdan AC, de Almeida Pereira AP. Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. Psicologia: Reflexao & Critica. 2009;22(3):386-94.
69. Levine B, Robertson IH, Clare L, Carter G, Hong J, Wilson BA, et al. Rehabilitation of executive functioning: An experimental–clinical validation of goal management training. Journal of the International Neuropsychological Society. 2000;6(3):299-312.
70. Garcia-Molina A, Tirapu-Ustarroz J, Luna-Lario P, Ibanez J, Duque P. Are intelligence and executive functions the same thing? Revista de neurologia. 2010;50(12):738-46.
71. Kennedy MR, Coelho C, Turkstra L, Ylvisaker M, Moore Sohlberg M, Yorkston K, et al. Intervention for executive functions after traumatic brain injury: A systematic

review, meta-analysis and clinical recommendations. Neuropsychological rehabilitation. 2008;18(3):257-99.
72. Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD. Executive functions and self-regulation. Trends in cognitive sciences. 2012;16(3):174-80.
73. McCabe DP, Roediger III HL, McDaniel MA, Balota DA, Hambrick DZ. The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. Neuropsychology. 2010;24(2):222.
74. Lipton ML, Gulko E, Zimmerman ME, Friedman BW, Kim M, Gellella E, et al. Diffusion-tensor imaging implicates prefrontal axonal injury in executive function impairment following very mild traumatic brain injury. Radiology. 2009;252(3):816-24.
75. Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT. Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. Brain and cognition. 2004;55(1):1-10.
76. Bonnelle V, Ham TE, Leech R, Kinnunen KM, Mehta MA, Greenwood RJ, et al. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(12):4690-5.
77. Fong KN, Chan MK, Ng PP, Ng SS. Measuring processing speed after traumatic brain injury in the outpatient clinic. NeuroRehabilitation. 2009;24(2):165-73.
78. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. Neuropsychology. 2004;18(4):621.
79. da Costa RMEM, de Caralho LAV, de Aragon DF. Ambientes Virtuais na Reabilitação Cognitiva. 1999.
80. Eslinger PJ, Flaherty-Craig CV, Chakara FM. Rehabilitation and management of executive function disorders. Handbook of clinical neurology. 110: Elsevier; 2013. p. 365-76.
81. Rizzo AA, Buckwalter JG. Virtual reality and cognitive assessment and rehabilitation: the state of the art. Stud Health Technol Inform. 1997;44:123-45.
82. Hannay H, Howieson D, Loring D, Fischer J, Lezak M. Neuropathology for neuropsychologists. Neuropsychological assessment. 2004;4:157-94.
83. Koehler R, Wilhelm E, Shoulson I. Cognitive rehabilitation therapy for traumatic brain injury: Evaluating the evidence: National Academies Press; 2012.
84. García-Betances RI, Jiménez-Mixco V, Arredondo MT, Cabrera-Umpiérrez MF. Using virtual reality for cognitive training of the elderly. American journal of Alzheimer's disease and other dementias. 2015;30(1):49-54.
85. Rizzo AA, Schultheis M, Kerns KA, Mateer C. Analysis of assets for virtual reality applications in neuropsychology. Neuropsychological rehabilitation. 2004;14(1-2):207-39.
86. Grealy MA, Johnson DA, Rushton SK. Improving cognitive function after brain injury: the use of exercise and virtual reality. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1999;80(6):661-7.
87. Baladez F. O passado, o presente e o futuro dos simuladores. FaSCi-Tech. 2016;1(1).
88. Wiederhold BK, Wiederhold MD. The future of cybertherapy: improved options with advanced technologies. Studies in health technology and informatics. 2004;99:263-70.
89. Liao D, Fang S. The design and application of high-resolution 3D stereoscopic graphics display on PC. 2000.
90. BenHajji F, Dybner E. 3D Graphical User Interfaces. Estocolmo: Universidade de Estocolmo, Relatório Técnico. 1999.

91. Gamito P, Oliveira J, Coelho C, Morais D, Lopes P, Pacheco J, et al. Cognitive training on stroke patients via virtual reality-based serious games. Disability & Rehabilitation. 2015(0):1-4.
92. Gamito P, Oliveira J, Pacheco J, Morais D, Saraiva T, Lacerda R, et al. Traumatic Brain Injury memory training: a Virtual Reality online solution. International Journal on Disability and Human Development. 2011;10(4):309-12.
93. Biffi E, Beretta E, Cesareo A, Maghini C, Turconi AC, Reni G, et al. An immersive virtual reality platform to enhance walking ability of children with acquired brain injuries. Methods of information in medicine. 2017;56(02):119-26.
94. Holden M, Todorov E, Callahan J, Bizzi E. Virtual environment training improves motor performance in two patients with stroke: case report. Journal of neurologic physical therapy. 1999;23(2):57-67.
95. Holden M, Dyar T, Callahan J, Schwamm L, Bizzi E. Quantitative assessment of motor generalization in the real world following training in a virtual environment in patients with stroke. Neurology Report. 2001;25(4):129-30.
96. Rábago CA, Wilken JM. Application of a mild traumatic brain injury rehabilitation program in a virtual realty environment: a case study. Journal of Neurologic Physical Therapy. 2011;35(4):185-93.
97. Larson EB, Ramaiya M, Zollman FS, Pacini S, Hsu N, Patton JL, et al. Tolerance of a virtual reality intervention for attention remediation in persons with severe TBI. Brain injury. 2011;25(3):274-81.
98. Christiansen C, Abreu B, Ottenbacher K, Huffman K, Masel B, Culpepper R. Task performance in virtual environments used for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1998;79(8):888-92.
99. Rizzo A, Klimchuk D, Mitura R, editors. The Virtual Classroom: A Virtual Environment for the Assessment of Attention Processes in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Virtual Reality for Public Consumption, IEEE Virtual Reality 2004 Workshop, Chicago IL; 2004.
100. Andrews T, Rose F, Leadbetter A, Attree E, Painter J, editors. The use of virtual reality in the assessment of cognitive ability. Proceedings of the 2nd TIDE Congress (Placencia Porrero I, Puig de la Bellacasa R, eds); 1995.
101. Matheis R, Schultheis M, Rizzo A, editors. Learning and memory in a virtual office environment. Proceedings of the 2nd International Workshop in Virtual Rehabilitation; 2003: Rutgers University.
102. Davis S, Nesbitt K, Nalivaiko E, editors. A systematic review of cybersickness. Proceedings of the 2014 Conference on Interactive Entertainment; 2014: ACM.
103. Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MM, Serrao VT, Lucia M, Scaff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2012;70(12):962-5.
104. Sedó M, Paula JJ, Malloy-Diniz LF. Five Digit Test - Teste dos cinco dígitos 2015. 85 p.
105. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary: Oxford University Press, USA; 2006.
106. Nascimento E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2005.

107. De Figueiredo VL, Do Nascimento E. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. Psicol Teor Pesqu. 2007;23:313-8.
108. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. Archives of Clinical Neuropsychology. 1999;14(2):167-77.
109. BRUcKI SMD, ROcHA MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2004;37(12):1771-7.
110. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. Cortex. 1976;12(4):313-24.
111. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996.
112. Goreinstein C, Pang WY, Argimon IL, Werlang BSG. Manual do Inventário de Depressão de Beck–BDI-II. São Paulo: Editora Casa do Psicólogo. 2011.
113. Steer RA, Beck AT. Beck Anxiety Inventory. 1997.
114. Neville IS, Zaninotto AL, Hayashi CY, Rodrigues PA, Galhardoni R, de Andrade DC, et al. Repetitive TMS does not improve cognition in patients with TBI: A randomized double-blind trial. Neurology. 2019:10.1212/WNL. 0000000000007748.
115. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale–III. Assessment. 2002;9(3):254-60.
116. Ord JS, Greve KW, Bianchini KJ, Aguerrevere LE. Executive dysfunction in traumatic brain injury: the effects of injury severity and effort on the Wisconsin Card Sorting Test. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2010;32(2):132-40.
117. Basso MR, Bornstein RA, Lang JM. Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. The Clinical Neuropsychologist. 1999;13(3):283-92.
118. Goldberg TE, Harvey PD, Wesnes KA, Snyder PJ, Schneider LS. Practice effects due to serial cognitive assessment: implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2015;1(1):103-11.
119. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal fluency: Language or executive function measure? Applied Neuropsychology: Adult. 2016;23(1):29-34.
120. Blair C. Developmental science and executive function. Current directions in psychological science. 2016;25(1):3-7.
121. Green RE, Colella B, Christensen B, Johns K, Frasca D, Bayley M, et al. Examining moderators of cognitive recovery trajectories after moderate to severe traumatic brain injury. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2008;89(12):S16-S24.
122. Dodgson NA, editor Variation and extrema of human interpupillary distance. Stereoscopic Displays and Virtual Reality Systems XI; 2004: International Society for Optics and Photonics.
123. Junior JR, Welling LC, Schafranski M, Yeng LT, do Prado RR, Koterba E, et al. Prognostic model for patients with traumatic brain injuries and abnormal computed tomography scans. J Clin Neurosci. 2017;42:122-8.

9. Anexos

Anexo A. Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO MÉTODO DE TREINAMENTO COGNITIVO COM REALIDADE VIRTUAL EM PACIENTES COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO MODERADO E GRAVE

Pesquisador: Wellingson Silva Paiva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54929116.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.553.742

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico prospectivo com finalidade de mestrado que irá avaliar o efeito do treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave. Serão recrutado 15 pacientes vítimas de TCE que realizam seguimento no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HC/FMUSP e após uma avaliação neuropsicologica e de humor irão participar de 12 sessões de treinamento cognitivo divididos em três vezes por semana, com duração de 20 minutos cada. Serão reavalidos após o treimamento até uma semana após o término e novamente após 3 meses.

Os critérios de inclusão no estudo são:

1) Habilidade de compreender e seguir instruções em português;
2) TCE moderado ou grave;
3) Estar em atendimento e acompanhamento ambulatorial do HC-FMUSP;
4) Pacientes com lesão cerebral traumática;
5) Tempo de lesão entre seis meses a um ano;
6) Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão do estudo são:

1) Histórico prévio de abuso ou dependência de substâncias e/ou álcool;

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

(continuação)

2) Histórico prévio de outros distúrbios neurológicos ou psiquiátricos além de TCE;
3) Pacientes que sofreram hematoma epidural agudo;
4) Presença de epilepsia pós-TCE não controlada;
5) Comprometimento ou falhas visuais não corrigidas que impeçam a percepção do estímulo no oculus rift;
6) Pacientes que sofrem de heminegligência;
7) Falha em completar a primeira sessão de treinamento.

Objetivo da Pesquisa:

Os principais objetivos desta pesquisa são:

- Avaliar possíveis modificações para o protocolo de Realidade Virtual (ex. tempo, quantidade de sessões e dificuldade das atividades propostas)
- Analisar possíveis ganhos na avaliação neuropsicológica pós protocolo de Realidade Virtual, com foco em funções executivas
- Mensurar os sintomas de cybersickness após cada sessão afim de determinar o grau de tolerância dos pacientes após prolongada exposição em Realidade Virtual.

Os objetivos secundários são:

- Avaliar a aceitação dos pacientes para o tratamento e número de drop-out
- Analisar possíveis falhas nas sessões de treinamento cognitivo
- Analisar efeitos subjetivos dos pacientes em relação a sua qualidade de vida após tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores, o dispositivo de realidade virtual tem o formato parecido com um óculos de mergulhador e irá ser colocado na cabeça do participante durante as sessões. Devido a sensação de imersão causado pelo dispostivo o participante poderá sentir desconforto visual leve ou leve dor de cabeça. Assim, afirmam que pesquisa não apresenta qualquer risco de dano físico ao paciente.

Os principais benefícios com este estudo é a melhora do funcionamento cognitivo dos pacientes, principalmente da memória, atenção ou capacidade geral de raciocinar. No âmbito coletivo, o participante ajudará no aumento de conhecimento a respeito do uso da técnica de realidade virtual em futuros pacientes que sofrerem traumatismo cranioencefálico.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

(continuação)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é inovador e relevante pois permitirá a compreensão de um método de treinamento cognitivo com realidade virtual com benefícios aos pacientes com traumatismo cranioencefálico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Está claro, bem redigido e informa adequadamente ao participante do estudo a importância da pesquisa, seu papel, riscos e benefícios em participar.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_669907.pdf	06/05/2016 15:04:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERVRevisado.docx	06/05/2016 15:04:20	Thiago Mazzoli Pedroso de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoRealidadeVirtual.docx	06/05/2016 15:03:49	Thiago Mazzoli Pedroso de Moraes	Aceito
Outros	wellingsonthiagocadastro147500001.pdf	04/04/2016 17:35:10	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Folha de Rosto	wellingsonthiagofr147500001.pdf	04/04/2016 17:34:45	Wellingson Silva Paiva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – **Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave**.

Pesquisador Responsável – WELLINGSON SILVA PAIVA – CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO SUPERVISOR – INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 114471 CRM SP

Pesquisador Executante – THIAGO MAZZOLI PEDROSO DE MORAES – CARGO/FUNÇÃO: NEUROPSICÓLOGO – INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE PSICOLOGIA Nº 06/123662

Departamento/Instituto –

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

Duração da Pesquisa: 2 anos

Você está sendo convidado a participar do estudo "**Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo cranioencefálico moderado e grave**", que possui como objetivo avaliar se você está se sentindo triste ou ansioso, como está seu raciocínio, memória, atenção e aprendizagem. Estamos convidando todos os pacientes, que assim como você, bateram a cabeça num acidente e não precisaram fazer cirurgia.

Benefícios:

Nós estamos investigando nesse estudo o uso da realidade virtual para treinamento cognitivo como uma técnica que pode melhorar o funcionamento cognitivo dos pacientes, ou seja, sua memória, atenção ou sua capacidade geral de raciocinar. Não há previsão de benefícios diretos, como receber dinheiro ou nem deverá pagar por participar de qualquer etapa deste estudo. No âmbito coletivo, você ajudará no aumento de conhecimento a respeito do uso da técnica de realidade virtual em futuros pacientes que sofrerem traumatismo Cranioencefálico.

Concordando em participar do estudo, você será convocado para comparecer ao Hospital das Clinicas – FMUSP. Durante esse estudo você participará de 12 sessões de treinamento cognitivo em realidade virtual com duração de 20 minutos cada. As sessões serão divididas em 12 dias, durante 4 semanas, ou seja, 3 dias por semana. Durante as sessões serão realizadas atividades com um dispositivo de realidade virtual que será colocado em sua cabeça para que você visualize o ambiente virtual. Você deverá caminhar por uma cidade virtual com o objetivo de encontrar uma loja de roupas. Durante o percurso você irá receber instruções pelo pesquisador executante de qual caminho percorrer para achar a loja. Conforme a progressão das sessões, você receberá menos auxílio do pesquisador executante e será requisitado

que faça mais atividades durante a sessão, como por exemplo, encontrar roupas específicas dentro da loja de roupas.

Este estudo prevê a realização de 3 avaliações neuropsicológicas. Em cada sessão iremos avaliar sua capacidade de manipular e lembrar de informações (ex. palavras ou números), sua velocidade de raciocínio, avaliaremos ainda sua atenção nas atividades e raciocínio. As sessões estão previstas para durarem aproximadamente 1 hora cada. A primeira sessão será antes do início das sessões de treinamento cognitivo, a segunda em até uma semana após o término das sessões, a terceira e última avaliação será realizada após 3 meses da última sessão de treinamento cognitivo.

Riscos:

O dispositivo de realidade virtual tem o formato parecido com óculos de mergulhador e irá ser colocado na sua cabeça durante as sessões. Devido a sensação de ambiente computadorizado causado pelo dispositivo você poderá sentir desconforto visual leve ou leve dor de cabeça. Entretanto, a presente pesquisa não apresenta qualquer risco de dano físico a você.

Você poderá interromper ou desistir de participar tanto da avaliação neuropsicológica quanto do procedimento de treinamento em realidade virtual em qualquer fase do estudo, sem que isso interfira nos seus atendimentos em qualquer serviço do Hospital das Clínicas – FMUSP

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador deste estudo é o professor Dr. Wellingson Silva Paiva e o pesquisador executante é o neuropsicológo Thiago Mazzoli Pedroso de Moraes, que pode ser encontrado na Divisão de Neurocirurgia pelos telefones (s) (11) 99347-8081 ou (11) 97599-2245. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º Andar – tel: (11) 2661-6442 ramais 16,17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Tudo aquilo que você responder será analisado em conjunto com outros pacientes, dessa forma o nome de nenhum paciente será exposto, assim como nenhuma informação será fornecida, não haverá nada que possa identificá-lo. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais e gerais da pesquisa.

Depois de cada avaliação neuropsicológica, o neuropsicológo resultante marcará um horário para discutir sobre os resultados observados. Caso constate que você está se sentindo muito triste ou que precise e mais orientações, o neuropsicológo executante, fará os encaminhamentos necessários: avisando a equipe médica do ambulatório do neurotrauma do seu estado de saúde (ex. Dores no corpo, dor de cabeça) e/ou estado mental (por exemplo, tristeza ou ansiedade excessiva).

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação do método de treinamento cognitivo com realidade virtual em pacientes com traumatismo Cranioencefálico moderado e grave”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Thiago Mazzoli Pedroso de Moraes sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e garantias. Concordo voluntariamente em

participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal Data ____ / ____ / _____

_____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / _____

_____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : .....SEXO : .M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

Anexo C. Tabela de acompanhamento dos pacientes durante as sessões

Nome

_____

1ª Sessão	Lados	Joystick	Faixa	Loja	Roupa
Sim					
Não					

Objeto: "Camiseta Regata Vermelha"

	T = 1ª Ida	T = 2ª Ida	Obstáculos	Lados	Calçada	Objetos
2ª						
3ª						
4ª						

+ "Relógio de Parede"

	Ida	Volta	Obst	Lados	Calçada	Faixa	Carro	Objetos
5ª								
6ª								
7ª								

+ "Chinelo Azul"

	Ida	Volta	Obst	Lados	Calçada	Faixa	Carro	Sinal	Objetos
8ª									
9ª									
10ª									

+ "Boné Branco"

	Ida	Volta	Obst	Lados	Calçada	Faixa	Carro	Sinal	Objetos
11ª									
12ª									

Anexo D. Tabela 4 - Apresentação das aferições de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk dos instrumentos da ANP e escores compostos

Instrumentos	Shapiro-Wilk		
	A1	A2	A3
Escore Composto			
Funções Executivas	0,23	0,38	0,31
Memória	0,50	0,86	0,61
Velocidade de processamento	**0,01**	0,59	0,64
Avaliação Neuropsicológica			
FAS	0,12	0,08	0,24
Animais	0,58	0,32	0,54
Dígitos (Ordem Indireta)	0,80	**0,02**	0,18
Sequência de Número e Letras	0,26	0,10	**0,04**
Five Digit Test (Alternância)	0,25	0,12	**0,01**

NOTA: ANP: avaliação neuropsicológica; A1: primeira avaliação; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação. Valores com significância estatística em em negrito