



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mayara Apolinário Januzzi

**Mapeamento de lesões na Tomografia
Computadorizada e
Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente
Contínua:
Impacto na Negligência Espacial Unilateral após
Acidente
Vascular Cerebral**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Fisiopatologia em Clínica
Médica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

**Botucatu
2023**

Mayara Apolinário Januzzi

Mapeamento de lesões na Tomografia Computadorizada
e Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente
Contínua: Impacto na Negligência Espacial Unilateral
após Acidente Vascular Cerebral

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof.Dr.Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Januzzi, Mayara Apolinário.

Mapeamento de lesões na tomografia computadorizada e estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua : predição de melhor resposta da negligência espacial unilateral após acidente vascular cerebral / Mayara Apolinário Januzzi. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Coorientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101002

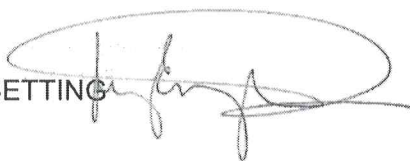
1. Acidente vascular cerebral. 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 3. Imperícia. 4. Neuroimagem. 5. Tomografia.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Estimulação transcraniana por corrente direta; Negligência; Neuroimagem; Tomografia computadorizada.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MAYARA APOLINÁRIO JANUZZI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 dias do mês de outubro do ano de 2023, às 13:30 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MAYARA APOLINÁRIO JANUZZI, intitulada **Mapeamento de Lesões na Tomografia Computadorizada e Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua: Predição de Melhor Resposta da Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. OCTÁVIO MARQUES PONTES NETO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica / FM/Ribeirão Preto - USP, Prof. Dr. GUSTAVO JOSÉ LUVIZUTTO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Fisioterapia Aplicada / Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



IMPACTO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) abrange uma patologia secundária ao comprometimento da circulação cerebral que, ao acometer o hemisfério cerebral direito, pode gerar a Negligência Espacial Unilateral (NEU) sendo esta marcadora de dependência funcional sendo responsável por dificultar a reabilitação motora, associada a um maior número de quedas e a tempo prolongado de internação. A Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma opção de tratamento para a NEU. O presente estudo tinha como objetivo caracterizar por meio da avaliação das lesões isquêmicas registradas na Tomografia Computadorizada dos pacientes com NEU após AVC, quais destes apresentarão uma melhor resposta a ETCC se submetidos a este tratamento. Dessa forma, almeja-se a contribuição para saúde pública e econômica uma vez que ao se ter a seleção objetiva, por meio da avaliação da Tomografia Computadorizada, do paciente que apresentará melhora da NEU se submetido à ETCC, haverá um menor custo financeiro e melhor garantia de melhora funcional.

IMPACT

Stroke is a pathology secondary to the impairment of cerebral circulation that, when affecting the right cerebral hemisphere, can lead to Unilateral Spatial Neglect, which is a marker of functional dependence and is responsible for hindering motor rehabilitation, associated with a greater number of falls and prolonged hospitalization. Transcranial Direct Current Electrical Stimulation is a treatment option for Unilateral Spatial Neglect. The present study aims to characterize, through the evaluation of ischemic lesions recorded in the Computed Tomography scan (CT scan) of patients with Unilateral Spatial Neglect after stroke, which of them will present a better response to Transcranial Direct Current Electrical Stimulation if submitted to this treatment. Thus, the aim is to contribute to public and economic health, with a lower financial cost and a better guarantee of functional improvement by having the objective selection, through the evaluation of CT scan, of the patient who will present improvement of the Unilateral Spatial Neglect, if submitted to Transcranial Direct Current Electrical Stimulation.

RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) abrange uma patologia secundária ao comprometimento da circulação cerebral que pode ser caracterizado clinicamente como um déficit neurológico focal agudo. O AVC no hemisfério cerebral direito pode gerar a Negligência Espacial Unilateral (NEU). A Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação não invasiva aplicada para modular a excitabilidade cortical. Esta técnica pode ser utilizada no tratamento da Negligência em pacientes com AVC. As indicações e os melhores candidatos assim como características de neuroimagem estão em investigação. A hipótese do presente estudo é que a o mapeamento das áreas afetadas observadas na neuroimagem destes pacientes auxilie na escolha e indicação da ETCC para o tratamento da Negligência Espacial Unilateral.

Desta forma avaliamos às características de neuroimagem por meio do Mapeamento das lesões, registradas em Tomografia Computadorizada de alta resolução na fase subaguda do AVC. Recrutamos 23 pacientes provenientes do estudo “ELETRON trial” (1) com AVC no hemisfério cerebral direito e submetidos a ETCC seguida de fisioterapia, os quais foram randomizados em 3 grupos (ETCC anódica [grupo 1]; ETCC catódica [grupo 2] e controle [grupo 3]).

As lesões foram segmentadas e normalizadas de forma semiautomática e em seguida foram registradas no espaço padrão e então transformadas em voxels isotrópicos de 1mm. Finalmente, mapas de sobreposição das imagens e a localização das áreas danificadas foram realizados utilizando o programa MRICron. O dano de substância cinzenta, mapeadas de acordo com o Atlas Automated Anatomical Labeling, do hemisfério direito analisado correspondeu a uma área total de 633.221mm³ com 43 regiões anatômicas de interesse. Já o dano na substância branca, foi mapeado de acordo com o atlas JHU que incluiu 18 regiões de interesse e área total de 85.891mm³. A análise estatística foi realizada por meio dos testes qui-quadrado e exato de Fisher avaliando a proporção de dano em cada uma das regiões de interesse e o dano cerebral. Para análise de dados demográficos e do Behavioral Inattention Test foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com o teste de Dunn como análise pós-hoc e o teste de Wilcoxon para análise da resposta ao tratamento.

Uma maior área lesional foi observada em pacientes com AVC submetidos à ETCC anódica (grupo 1) combinada com fisioterapia. A análise comparativa da evolução no Behavioral Inattention Test (BIT) intragrupo mostrou melhora significativa nos grupos 1 (ETCC anódica) e 2 (ETCC catódica). A extensão do dano obtido na substância branca nos três grupos (ETCC anódica, ETCC catódica e controle) foi centrada no fascículo longitudinal superior. Os indivíduos do grupo 1 (ETCC anódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na área rolândica opercular. Os indivíduos do grupo 2 (ETCC catódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na amígdala. Os indivíduos do grupo 3 (controle) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na ínsula.

Contudo, à despeito dos resultados obtidos, não foi possível realizar, por meio da avaliação da Tomografia Computadorizada, a predição do impacto na Negligência Espacial Unilateral após Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua.

ABSTRACT

Stroke is a pathology secondary to impairment of cerebral circulation that can be clinically characterized as an acute focal neurological deficit. A stroke in the right cerebral hemisphere can lead to Unilateral Spatial Neglect. Transcranial Direct Current Electrical Stimulation (tDCS) is a non-invasive stimulation technique applied to modulate cortical excitability. This technique can be used in the treatment of neglect in patients with Stroke. Indications and best candidates as well as neuroimaging characteristics are under investigation. The hypothesis of the present study is that the mapping of the affected areas observed in the neuroimaging of these patients helps in the choice and indication of tDCS for the treatment of Unilateral Spatial Neglect.

In this way, we evaluated the neuroimaging characteristics through the Mapping of the lesions, recorded in high-resolution Computed Tomography (CT) in the subacute phase of the stroke. We recruited 23 patients from the study “ELETRON trial” (1) with stroke in the right cerebral hemisphere who underwent tDCS followed by physical therapy, who were randomized into 3 groups (anodic tDCS [group 1]; cathodic tDCS [group 2] and control [group 3]).

The lesions were segmented and normalized semi-automatically and then recorded in standard space and then transformed into 1 mm isotropic voxels. Finally, overlay maps of the images and the location of the damaged areas were performed using the MRICron program. The gray matter damage, mapped according to the Atlas Automated Anatomical Labeling, of the right hemisphere analyzed corresponded to a total area of 633,221 mm³ with 43 anatomical regions of interest. The damage to the white matter was mapped according to the JHU atlas, which included 18 regions of interest and a total area of 85,891 mm³. Statistical analysis was performed using the chi-square test and Fisher's exact test, evaluating the proportion of damage in each of the regions of interest and brain damage. For the analysis of demographic data and the Behavioral Inattention Test, the Kruskal-Wallis test was used with Dunn's test as post-hoc analysis and the Wilcoxon test was used to analyze the response to treatment.

A larger lesion area was observed in stroke patients undergoing anodic tDCS (group 1) combined with physical therapy. The comparative analysis of the intragroup evolution in the Behavioral Inattention Test (BIT) showed significant improvement in groups 1 (anodic tDCS) and 2 (cathodic tDCS). The extent of white matter damage in the three groups (anodic tDCS, cathodic

tDCS, and control) was centered in the superior longitudinal cord. Individuals in group 1 (anodic tDCS) showed the extent of damage obtained in the gray matter centered on the rolandic opercular area. Individuals in group 2 (cathodic tDCS) showed the extent of damage to the gray matter centered on the amygdala. Individuals in group 3 (control) showed the extent of damage obtained in the gray matter centered on the insula.

However, despite the results obtained, it was not possible to predict the impact on Unilateral Spatial Neglect after Transcranial Direct Current Electrical Stimulation by means of Computed Tomography evaluation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sobreposição dos mapas de lesão **Pág. 26**
para cada grupo investigado em um modelo de
Ressonância Magnética axial e renderização
3D. A escala de cores indica o número de
indivíduos afetados.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Regiões de interesse da substânciaa **Pág 27**

cinzenta mostrando o número total de voxels investigados, o número de voxels danificadoss e o percentual equivalente para cada um dos grupos investigados.

Quadro 2: Regiões de interesse da substânciaa **Pág 28**

branca mostrando o número total de voxels investigados, o número de voxels danificadoss e o percentual equivalente para cada um dos grupos investigados.

Quadro 3: Resultados do Behavioral **Pág 30**

Inattention Test de acordo com os gruposs estudados.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Regiões de interesse quee **Pág 29**
apresentaram diferenças estatísticas naa
proporção de lesão estrutural entre os 3 grupos
estudados.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
NEU	Negligência Espacial Unilateral
ETCC	Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua
TC	Tomografia computadorizada
ROI	Região de interesse
tDCS	Transcranial Direct Current Electrical Stimulation

SUMÁRIO

1. Introdução	15
1.1 Acidente Vascular Cerebral	15
1.1.1 Definição e epidemiologia	15
1.1.2 Fatores de risco	15
1.1.3 Avaliação clínica	16
1.1.4 Síndromes clínicas.....	16
1.2 Negligência Espacial Unilateral	17
1.2.1 Definição	17
1.2.2 Avaliação Clínica	17
1.2.3 Fisiopatologia e anatomia	18
1.2.4 ELETRON trial e Estimulação Trancraniana por Corrente Contínua.....	19
2. Justificativa	21
3. Objetivos.....	22
3.1 Hipótese principal.....	22
3.2 Objetivos gerais	22
3.3 Objetivos específicos	22
4. Materiais e Métodos	23
5. Forma de análise dos resultados	25
6. Resultados	25
7. Discussão	32
8. Conclusão.....	34
9. Referências.....	35
10. Anexos	41

1. INTRODUÇÃO

1.1 Acidente Vascular Cerebral

1.1.1 Definição e epidemiologia

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) abrange uma patologia secundária ao comprometimento da circulação cerebral que pode ser caracterizado clinicamente como um deficit neurológico focal agudo. Sua etiologia pode ser de origem isquêmica ou hemorrágica (que inclui hemorragia subaracnoídea e hemorragia intracerebral) (48,2). Tem grande importância na medicina visto sua alta incidência, mortalidade, morbidade e causa de incapacidade crônica (48).

Estima-se o acometimento anual de 13,7 milhões de pessoas no mundo sendo a causa de morte de 5,5 milhões (2). O número de vítimas de AVC que sobreviveram ao insulto isquêmico têm aumentado com tempo, o que resulta na queda das taxas de mortalidade em detrimento do aumento do número de pessoas vivendo com deficiência secundária ao AVC (5).

Frente ao envelhecimento populacional e às mudanças demográficas, um aumento da incidência do AVC na população é esperado assim como sua ocorrência em populações mais jovens. A Organização Mundial da Saúde citou o AVC como sendo uma epidemia emergente do século XXI (6).

1.1.2 Fatores de risco

No âmbito da prevenção primária faz-se necessária a identificação dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis ligados ao AVC para que estes sejam evitados e ou manejados. Dentre estes é possível citar: hipertensão arterial sistêmica; diabetes mellitus; fibrilação atrial; dislipidemia; tabagismo; sedentarismo; doenças hepáticas; apneia do sono; dieta; etilismo; sexo masculino; susceptibilidade genética e idade (7).

1.1.3 Avaliação clínica

Os pacientes vítima de AVC podem ser clinicamente avaliados por meio da escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Porém àqueles que tiveram Acidente vascular Cerebral de hemisfério direito podem receber pequenas pontuações que subestimam déficits importantes como a afasia e a negligência. Tal fato foi demonstrado por meio de estudos com exame de imagem os quais advogaram que o NIHSS era insuficiente para quantificar a gravidade do AVC em hemisfério direito na fase aguda (8).

1.1.4 Síndromes clínicas

São um conjunto de sinais e sintomas característicos de um território arterial específico. A vascularização do encéfalo é dividida em circulação anterior e posterior. A circulação anterior corresponde ao território carotídeo (suprido pelas artérias carótidas) e, tem como principais representantes as artérias cerebrais médias e cerebrais anteriores. A circulação posterior corresponde ao território vértebro-basilar (suprido pelas artérias vertebrais e pela artéria basilar), e tem como principais representantes as artérias vertebrais, a artéria basilar e as artérias cerebrais posteriores (55).

A circulação carotídea irriga uma extensa área do encéfalo, que inclui o território da artéria cerebral anterior e da artéria cerebral média. Já a circulação vértebro-basilar irriga os lobos occipitais, o tronco encefálico e o cerebelo (55).

Artéria cerebral média responsável pela irrigação do maior território vascular encefálico, englobando a convexidade diencefálica nos lobos frontais, temporais e parietais, além do giro orbital lateral na face orbitofrontal, córtex insular, e também emite, em sua porção inicial, ramos perfurantes, denominadas artérias lenticuloestriadas, que levam a vascularização da cabeça e corpo do caudado, a parte superior do braço anterior, o joelho, a parte anterior do braço posterior da cápsula interna, putâmem e o globo pálido lateral. É dividida de forma didática em quatro seguimentos: O segmento M1 de onde emergem os ramos perfurantes; M2 que se divide em dois segmentos (superoanterior e inferoposterior); M3 e M4 que representam os ramos distais. Quando mais proximal for a oclusão, maior gravidade e pior prognóstico. Nas síndromes proximais da ACM os déficits comuns são: hemianestesia, hemianopsia homônima e hemiparesia

desproporcionada contralaterais, com predomínio braquiofacial. Em acidentes vasculares cerebrais que acometem o hemisfério não dominante (comumente o hemisfério direito), mais especificamente nas regiões de fascículos (occipitofrontal superior e inferior, e longitudinal superior), gânglios da base, ínsula, giros (frontal inferior, temporal superior e médio), lobo parietal inferior e opérculo notam-se déficits ligados a disfunção de áreas relacionadas com a atenção e funções visuoespaciais, sendo a Negligência Espacial Unilateral o déficit de maior incidência (45%) (3,8,55).

1.2 Negligência Espacial Unilateral

1.2.1 Definição

A Negligência Espacial Unilateral (NEU) compõe um dos déficits neurológicos que podem ser apresentados pelos pacientes vítima de AVC em hemisfério direito (3,8). Apresenta-se clinicamente como uma dificuldade no processamento sensorial e consequente déficit de reconhecimento do espaço, das pessoas e dos objetos no hemiespaço contralateral à lesão do AVC. A persistência desta é um marcador de dependência funcional sendo responsável por dificultar a reabilitação motora, associada a um maior número de quedas e a tempo prolongado de internação (4,8,51). Em adição, quanto maior for a severidade da NEU durante a fase aguda do AVC piora será o prognóstico funcional e autonomia do paciente a longo prazo (56).

1.2.2 Avaliação clínica

Os instrumentos que são atualmente utilizados para avaliação da Negligência Espacial Unilateral são formados de tarefas que fazem uso de caneta e papel para cancelamento de alvos ou o toque simultâneo (19,20). Na literatura, quatro testes objetivos foram sugeridos para avaliação da Negligência Espacial Unilateral, são eles: Face-Hand Test (FHT), que promove uma dupla estimulação sensitiva simultânea nos indivíduos (21,22); tarefas de cancelamento de linhas (23,24) ou estrelas (25,26) com objetivo de estratificar a gravidade da Negligência Espacial Unilateral baseado no número de linhas ou estrelas canceladas; e tarefas de bissecção de linhas (27,28), para estimar o desvio da linha média. Os testes objetivos de cancelamento ou bissecção são

frequentemente utilizados no ambiente médico hospitalar, e demonstram alta sensibilidade e especificidade para detectar Negligência Espacial Unilateral (29,30).

Atualmente o teste padrão ouro, segundo Halligan et al. (1989) (26), para avaliação e detecção da Negligência Espacial Unilateral, é o Behavioral Inattention Test (BIT) (31). Este é composto por tarefas de desenho e cópia de figuras as quais também abrangem testes de bissecção de linhas.

1.2.3 Fisiopatologia

A avaliação pormenorizada da anatomia do hemisfério direito e sua correlação com a NEU está em pauta. Há registro de acometimento das regiões de fascículos (occipitofrontal superior e inferior, e longitudinal superior), gânglios da base, ínsula, giros (frontal inferior, temporal superior e médio), lobo parietal inferior e opérculo (3,8)

Um estudo publicado em 2022 (50) demonstrou, por meio da imagem de tratografia por tensor de difusão (DTI), que a perda da integridade do fascículo longitudinal superior e o fascículo fronto-occipital inferior (tratos de substância branca), com ou sem acometimento cortical, está relacionado a NEU.

A fisiopatologia da NEU permanece obscura, porém advoga-se a favor de duas hipóteses: “especialização hemisférica” e “rivalidade inter-hemisférica”. A primeira, pautada inicialmente em estudo publicado na *Neurology* (52) em 1980, em que se investigou o mecanismo por trás da assimetria inter-hemisférica da Negligência visto a dominância do lobo parietal direito em relação a atenção. Este demonstrou que o lobo parietal direito apresentava dessincronização do ritmo dominante posterior da vigília na faixa alfa, evidenciado em eletroencefalograma, quando o estímulo visual era realizado tanto no campo visual direito quanto no esquerdo. Já o lobo parietal esquerdo apenas apresentava dessincronização do ritmo se recebesse estímulo visual em hemicampo direito. Posteriormente reforçada por estudos de neuroimagem que demonstraram maior ativação neuronal no hemisfério direito, se comparado ao hemisfério esquerdo, quando envolvido em tarefas de deslocamentos da atenção visuo-espaciais. Dessa forma justificando o fato de a negligência ter maior incidência em lesões do lobo parietal direito (51). A segunda teoria, idealizada por Kinsbourne (53), propõe um mecanismo de rivalidade inter-hemisférica

justificada por um suposto equilíbrio dinâmico entre os circuitos parietofrontais em ambos os hemisférios, sendo que cada um ficaria responsável por processar a informação sensorial e assim orientar atenção para o hemiespaço contralateral e, por meio de inibição recíproca, controlar o hemisfério contrário a si, porém sendo o controle realizado pelo hemisfério direito mais prevalente. Dessa forma, pacientes com lesão em hemisfério direito, exerceriam menor inibição do hemisfério esquerdo com consequente superativação patológica que deprime a atividade neural por um aumento da inibição no hemisfério direito, agravando o déficit no sistema perceptual (1). Outro estudo publicado em 2011 (54) corrobora esta hipótese pois demonstra, por meio de estimulação magnética transcraniana trifocal e ressonância magnética de difusão, que o córtex parietal posterior direito realiza uma intensa atividade inibitória sobre a área homóloga esquerda, por meio de uma conexão de curta latência contida em uma rede anátomo-funcional mediada por projeções transcalosas diretas localizadas na porção posterior do corpo caloso.

1.2.4 ELETRON trial e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua é uma técnica de estimulação não invasiva aplicada para modular a excitabilidade cortical por meio da realização de uma corrente contínua para o cérebro o que demonstrou gerar melhoria nas habilidades motoras, perceptuais e cognitivas dos pacientes (17, 18).

A ação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no cérebro pode variar dependendo da polaridade do eletrodo. A polarização anódica (eletrodo positivo) normalmente aumenta a excitabilidade cortical, em contraposição a polarização catódica (eletrodo negativo) que tem o efeito oposto (3). Tais efeitos podem se manter de minutos a horas após o estímulo e dependem da polaridade do eletrodo e do estado de excitabilidade cerebral (33).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anódica modifica a taxa de neuronal de disparo e promove o aumento das amplitudes do potencial evocado motor espontâneo o que gera um incremento da excitabilidade cortical (34, 35). Aumenta também a eficácia das sinapses corticais motoras, as quais são repetidamente ativadas por um input sináptico fraco o que contribui para a memória e o aprendizado. Justamente por isso que a melhora da função motora e aquisição de habilidades de acordo com a área estimulada é normalmente revelada se for associada a um

treinamento motor. O raciocínio consiste em que a entrada periférica e central, se combinadas, possam melhorar a plasticidade sináptica e a aquisição de novas habilidades (36). A estimulação catódica gera normalmente o oposto, no entanto há uma variação de resposta em relação a cada paciente. Não há estudos que utilizaram a investigação quantitativa da neuroimagem associado ao uso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Conforme discutido previamente, visto que a Negligência Espacial Unilateral pode advir do desequilíbrio da atividade elétrica cerebral entre ambos os hemisférios associada a diminuição da excitabilidade cortical no hemisfério direito, ponderou-se no “ELETRON Trial” (1) que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não invasiva associada a fisioterapia. Este foi um ensaio clínico duplo-cego randomizado que testou o efeito da fisioterapia após a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (polarização anódica ou catódica) no grau e funcionalidade da NEU em pacientes na fase subaguda do AVC. Todos os pacientes realizaram 20 minutos de ETCC seguidos de 1 hora de fisioterapia totalizando 15 sessões. Os indivíduos foram avaliados por meio da Escala de BIT antes da primeira sessão (D0 e D1), na oitava sessão (D8) e na décima quinta sessão (D15). Este concluiu que a fisioterapia, composta por exercícios na postura deitada em supino, em decúbito lateral, passando de deitado para sentado, na postura sentada, passando de sentado para em pé, em pé e treino de marcha, de acordo com a possibilidade de realização de cada paciente, além de exercícios que utilizaram referências sensoriais e visuais a esquerda, movimentação cefálica para a esquerda, desvio ocular para a esquerda e fixação ocular em objetos, potencializa a melhora da Negligência Espacial Unilateral quando associada a Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua (1).

2. JUSTIFICATIVA

A Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral está relacionada a perturbações do equilíbrio da atividade elétrica cerebral no hemisfério direito e esquerdo, onde há diminuição da excitabilidade cortical na área que sofreu isquemia, e, portanto, conforme descrito no ELETRON TRIAL (1), a percepção espacial poderia ser reabilitada por reequilíbrio da atividade hemisférica por meio da Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua combinada com fisioterapia (1). A Negligência Espacial Unilateral apresenta associação com pior desfecho funcional e maior estada dos pacientes nos centros de reabilitação, com aumento do risco de quedas e permanência em cadeira de rodas, além do fato de que quanto maior for a severidade da NEU durante a fase aguda do AVC pior será o prognóstico funcional e autonomia do paciente a longo prazo o que prejudica a qualidade de vida dos indivíduos com Negligência Espacial Unilateral se comparados à pacientes com AVC que não apresentam esse déficit (3, 12, 13, 14, 15, 16). Dessa forma, a hipótese do presente estudo era de realizar o mapeamento das áreas afetadas observadas na Tomografia Computadorizada dos 51 pacientes participantes do ELETRON TRIAL (1) para assim auxiliar na escolha e indicação da Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua para o tratamento da Negligência Espacial Unilateral.

3. OBJETIVOS

Hipótese principal

A hipótese do presente estudo era de realizar o mapeamento das lesões isquêmicas de substância branca e cinzenta presentes na Tomografia Computadorizada dos 51 pacientes vítimas de AVC em hemisfério direito, participantes do ELETRON TRIAL (1), pudesse prever o impacto na Negligência Espacial Unilateral se submetidos à ETCC tipo específico associado a fisioterapia.

Objetivo geral

Investigar as características e localização anatômica das lesões isquêmicas de substância branca e cinzenta, presentes na Tomografia Computadorizada dos pacientes do ELETRON TRIAL (1), que pudessem ser utilizadas como preditor do impacto da estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua associada a fisioterapia em pacientes na Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral.

Objetivos específicos

- Quantificar o volume das lesões isquêmicas nos pacientes submetidos estimulação elétrica transcraniana;
- Determinar as estruturas cerebrais corticais e subcorticais comprometidas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo realizou o mapeamento das lesões isquêmicas de substância cinzenta e substância branca observadas na Tomografia Computadorizada de alta resolução de 23 pacientes vítimas de AVC em hemisfério direito, dos 51 participantes do estudo ELETRON TRIAL (1), obtidos durante o atendimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu coletados na fase pós ictus – exame de controle. A impossibilidade de se utilizar todos os 51 exames do ELETRON TRIAL (1) ocorreu por falhas na segmentação, qualidade de imagem inadequada (presença de hemorragia, microangiopatia e resolução insatisfatória) e perda de arquivo. As 23 imagens analisadas foram obtidas em aparelho Toshiba Aquilion com voxels de no máximo 0,46 x 0,46 x 1,25 milímetros (mm) de dimensão. Os critérios de seleção dos sujeitos, inclusão e exclusão estão contidos e podem ser consultados no estudo ELETRON TRIAL (1).

As lesões foram segmentadas de modo semi-automático utilizando o programa ITK-SNAP (39). Em seguida as imagens e as lesões foram registradas no espaço padrão utilizando as ferramentas Clinical Toolbox (40) e SPM8 (Statistical Parametric Mapping, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/; 41) rodando na plataforma MATLAB® (MATrixLABoratory; 42). Nesta etapa, as imagens foram transformadas em voxels isotrópicos de 1mm. Finalmente, mapas de sobreposição das imagens e a localização das áreas danificadas foram realizados utilizando o programa MRICron (43).

As lesões foram mapeadas de acordo com o Atlas Automated Anatomical Labeling (AAL; 44). O dano de substância cinzenta do hemisfério direito analisado correspondeu a uma área total de 633.221mm³ com 43 regiões anatômicas de interesse. O dano na substância branca, por sua vez, foi mapeado de acordo com o atlas JHU que incluiu 18 regiões de interesse e área total de 85.891mm³.

5. FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise estatística foi realizada por meio dos testes qui-quadrado e exato de Fisher avaliando a proporção de dano em cada uma das regiões de interesse e o dano cerebral entre o grupo 1 (ETCC anódica), grupo 2 (ETCC catódica) e grupo 3 (controle). O valor de p significativo considerado foi $< 0,05$ com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Para análise de dados demográficos e do Behavioral Inattention Test foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com o teste de Dunn como análise pós-hoc e o teste de Wilcoxon para análise da resposta ao tratamento.

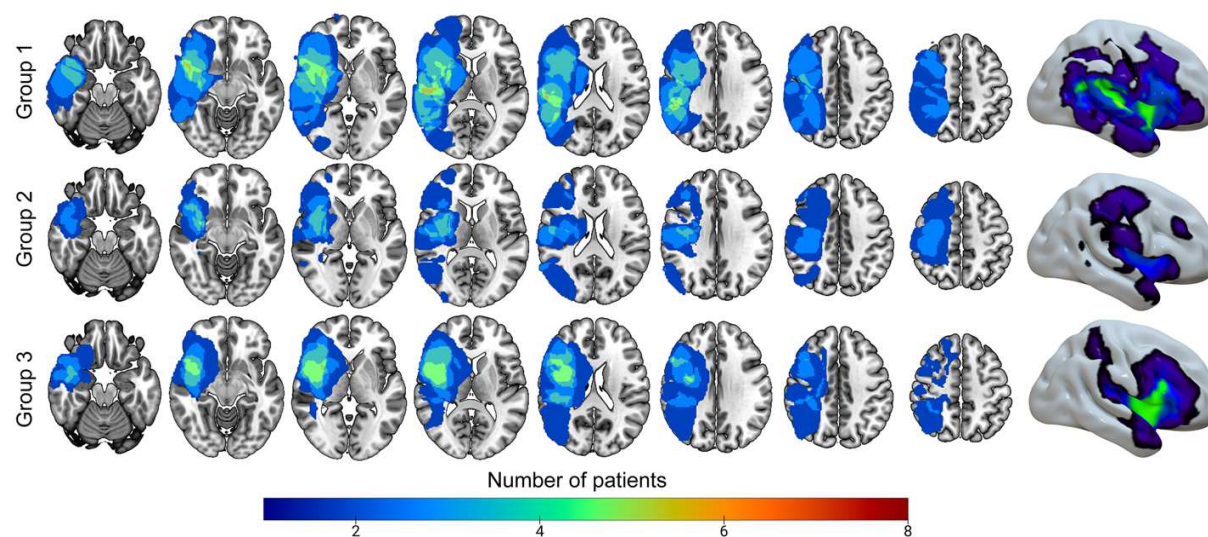
6. RESULTADOS

Para o grupo 1 (ETCC anódica) ($n = 8$, idade média de 66 anos), a extensão do dano obtido na substância cinzenta foi de 325,580mm³ (51% do total) centradas na área rolândica opercular ($x=42$, $y=-13$, $z=17$) e envolvendo 43/43 regiões de interesse (100%). Para o grupo 2 (ETCC catódica) ($n = 8$, idade média de 61 anos), 231,700mm³ (37% do total) centradas na amígdala ($x=38$, $y=-10$, $z=6$) e envolvendo 37/43 regiões de interesse (86%). Para o grupo 3 (controle) ($n = 7$, idade média de 68 anos) 241,574mm³ (38% do total) centradas na ínsula ($x=37$, $y=-7$, $z=17$) e envolvendo 41/43 regiões de interesse (95%).

Para o grupo 1, a extensão do dano obtido na substância branca foi de 37,076mm³ (43% do total) centradas no fascículo longitudinal superior ($x=42$, $y=-13$, $z=17$) e envolvendo 18/18 regiões de interesse (100%). Para o grupo 2 ($n = 8$, idade média de 61 anos), 22,258mm³ (26% do total) centradas no fascículo longitudinal superior ($x=38$, $y=-10$, $z=25$) e envolvendo 15/18 regiões de interesse (83%). Para o grupo 3 ($n = 7$, idade média de 68 anos) 40,556mm³ (47% do total) centradas no fascículo longitudinal superior ($x=37$, $y=-7$, $z=17$) e envolvendo 18/18 regiões de interesse (100%).

A figura 1 mostra a extensão total das lesões para o grupo 1 (ETCC anódica), grupo 2 (ETCC catódica) e grupo 3 (controle). As tabelas mostram as regiões de interesse da substância cinzenta (tabela 1) e branca (tabela 2) estudadas com as áreas afetadas para cada um dos subgrupos. O gráfico 1 resume as principais áreas com significância estatística entre os grupos.

Figura 1: Sobreposição dos mapas de lesão para cada grupo investigado em um modelo de Ressonância Magnética axial e renderização 3D. A escala de cores indica o número de indivíduos afetados.



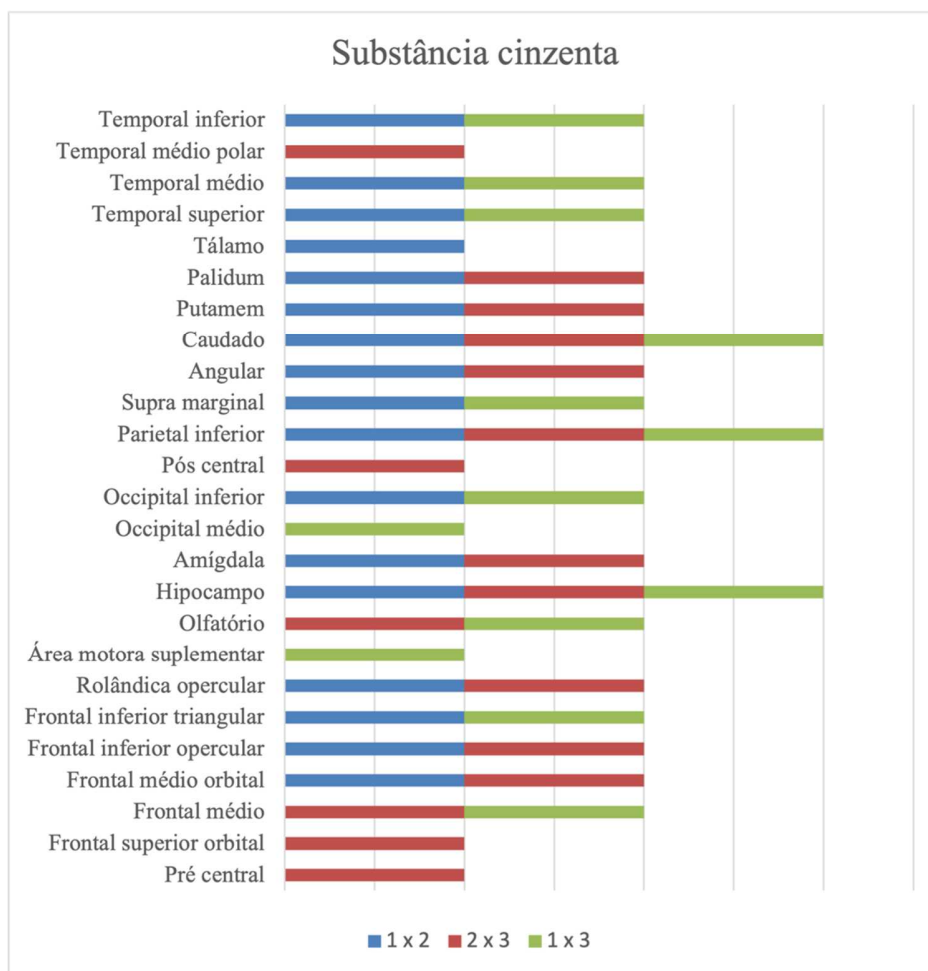
Quadro 1: Regiões de interesse da substância cinzenta mostrando o número total de voxels investigados, o número de voxels danificados e o percentual equivalente para cada um dos grupos investigados.

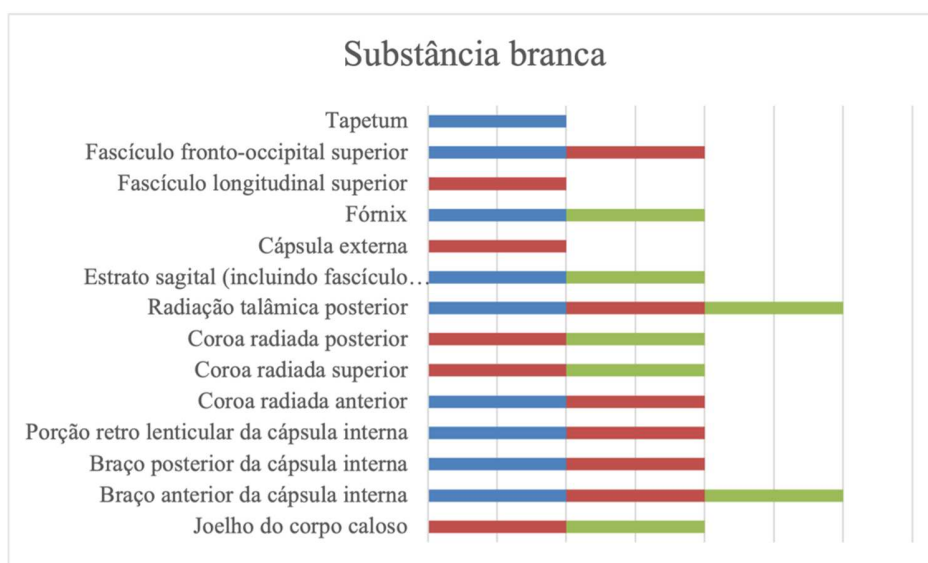
Região de interesse	N total voxels	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p 1x2	p 2x3	p 1x3
		N afetado	% lesão	N afetado	% lesão	N afetado	% lesão			
Pré central	27058	16592	61	17218	64	10122	37	NS	0,013	0,079
Frontal superior	32089	9537	30	15114	47	7801	24	NS	0,079	NS
Frontal superior orbital	7859	957	12	48	1	1672	21	0,13	<0,0001	NS
Frontal médio	40374	30380	75	26763	66	14561	36	NS	<0,0001	<0,0001
Frontal médio orbital	8057	2129	26	391	5	2211	27	<0,0001	<0,0001	NS
Frontal inferior opercular	11174	11170	100	5107	46	10453	94	<0,0001	<0,0001	NS
Frontal inferior triangular	17132	17131	100	15328	89	14857	87	<0,0001	NS	0,013
Frontal inferior orbital	13747	9092	66	8891	65	11275	82	NS	0,79	NS
Rolândica opercular	10733	10649	99	8360	78	10184	95	<0,0001	<0,0001	NS
Área motora suplementar	18885	218	1	2078	11	4934	26	0,26	0,79	<0,0001
Olfatório	2286	163	7	163	7	599	26	NS	0,026	0,026
Frontal superior medial	16979	1011	6	58	0	612	4	NS	NS	NS
Reto	5930	121	2	0	0	550	9	NS	0,264	NS
Insula	14128	14037	99	14009	99	14128	100	NS	NS	NS
Cíngulo anterior	10442	115	1	0	0	7	0	NS	NS	NS
Cíngulo médio	17442	147	1	730	4	158	1	NS	NS	NS
Hipocampo	7606	5995	79	1914	25	3445	45	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Parahipocampal	9028	857	9	268	3	1521	17	NS	0,1188	NS
Amígdala	1965	1716	87	721	37	1908	97	<0,0001	<0,0001	NS
Calcarino	14885	423	3	0	0	0	0	NS	NS	NS
Cuneus	11323	375	3	0	0	0	0	NS	NS	NS
Lingual	18450	124	1	0	0	0	0	NS	NS	NS
Occipital superior	11149	1820	16	1224	11	834	7	NS	NS	NS
Occipital médio	16512	10209	62	7101	43	5826	35	0,079	NS	<0,0001
Occipital inferior	7929	942	12	0	0	0	0	0,039	NS	0,039
Fusiforme	20227	2300	11	488	2	548	3	NS	NS	NS
Pós central	30652	20221	66	24665	80	13584	44	NS	<0,0001	0,13
Parietal superior	17554	7357	42	7175	41	4216	24	NS	NS	0,79
Parietal inferior	10763	10763	100	6011	56	9054	84	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Supra marginal	15770	15754	100	10024	64	12415	79	<0,0001	NS	<0,0001
Angular	14009	13416	96	4827	34	13010	93	<0,0001	<0,0001	NS
Pré cuneo	26083	1311	5	857	3	162	1	NS	NS	NS
Lóbulo para central	6693	106	2	95	1	548	8	NS	NS	NS
Caudado	7941	4443	56	1335	17	7547	95	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Putamem	8510	8066	95	6504	76	8510	100	0,0132	<0,0001	NS
Palidum	2188	2035	93	1353	62	2188	100	<0,0001	<0,0001	NS
Tálamo	8399	2994	36	804	10	2362	28	<0,0001	0,13	NS
Heschl	1936	1930	100	1773	92	1917	99	0,39	NS	NS
Temporal superior	25258	24612	97	15816	63	16643	66	<0,0001	NS	<0,0001
Temporal superior polar	10654	7688	72	6645	62	8403	79	NS	NS	NS
Temporal médio	35484	34511	97	14847	42	13448	38	<0,0001	NS	<0,0001
Temporal médio polar	9470	3761	40	2435	26	5526	58	NS	<0,0001	NS
Temporal inferior	28468	18402	65	560	2	3835	13	<0,0001	0,396	<0,0001
Total	633221	325580	51	231700	37	241574	38	0,046	0,88	0,06

Quadro 2: Regiões de interesse da substância branca mostrando o número total de voxels investigados, o número de voxels danificados e o percentual equivalente para cada um dos grupos investigados.

Região de interesse	N total voxels	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p 1x2	p 2x3	p 1x3
		N afetado	% lesão	N afetado	% lesão	N afetado	% lesão			
Joelho do corpo caloso	8851	152	2	0	0	1532	17	NS	<0,0001	0,01
Corpo do corpo caloso	13711	548	4	15	0	2444	18	NS	NS	0,057
Esplênio do corpo caloso	12729	8	0	0	0	10	0	NS	NS	NS
Pedúnculo cerebral	2278	143	6	2	0	3	0	0,57	NS	0,57
Braço anterior da cápsula interna	3018	2643	88	1079	36	3012	100	<0,0001	<0,0001	0,01
Braço posterior da cápsula interna	3752	3275	87	1580	42	2906	77	<0,0001	<0,0001	NS
Porção retro lenticular da cápsula interna	2469	2053	83	990	40	1824	74	<0,0001	<0,0001	NS
Coroa radiada anterior	6852	4725	69	540	8	5430	79	<0,0001	<0,0001	NS
Coroa radiada superior	7508	5077	68	5492	73	7179	96	NS	0,0003	<0,0001
Coroa radiada posterior	3714	987	27	420	11	1950	53	0,22	<0,0001	0,005
Radiação talâmica posterior	3978	2369	60	654	16	137	3	<0,0001	0,09	<0,0001
Estrato sagital (incluindo fascículo longitudinal inferior e fronto-occipital inferior)	2231	1964	88	598	27	942	42	<0,0001	NS	<0,0001
Cápsula externa	5587	5429	97	4806	86	5587	100	0,28	0,005	NS
Fórnix	1125	939	83	286	25	328	29	<0,0001	NS	<0,0001
Fascículo longitudinal superior	6605	5807	88	5209	79	6380	97	NS	0,005	NS
Fascículo fronto-occipital superior	507	507	100	224	44	507	100	<0,0001	<0,0001	NS
Fascículo uncinado	376	376	100	363	97	376	100	NS	NS	NS
Tapetum	600	74	12	0	0	9	2	0,017	NS	0,31
Total	85891	37076	43	22258	26	40556	47	0,011	0,002	0,56

Gráfico 1: Regiões de interesse que apresentaram diferenças estatísticas na proporção de lesão estrutural entre o grupo 1 (ETCC anódica), grupo 2 (ETCC catódica) e grupo 3 (controle).





A média de idade entre os grupos não apresentou diferença estatística ($p = 0.2$). O Behavioral Inattention Test (BIT) não mostrou diferenças significativas entre os grupos no dia 1 da avaliação ($p = 0.09$) e no oitavo dia ($p = 0.2$) mas foi significativamente diferente no 15 dia ($p = 0.02$) com a análise pós-hoc mostrando a diferença entre os grupos 2 (ETCC catódica) e 3 (controle) ($p = 0.03$). A análise comparativa da evolução intragrupo mostrou para o grupo 1 (ETCC anódica) $p = 0.007$, para o grupo 2 (ETCC catódica) $p = 0.031$ e para o grupo 3 (controle) $p = 0.7$ indicando melhora significativa nos grupos 1 (ETCC anódica) e 2 (ETCC catódica).

Quadro 3: Resultados do Behavioral Inattention Test (BIT) de acordo com os grupos estudados.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Dia 1	80 ± 25 (46 – 116)	106 ± 29 (30 – 126)	95 ± 29 (44 – 125)
Dia 8	108 ± 22 (59 – 134)	122 ± 17 (83 – 138)	104 ± 30 (48 – 130)
Dia 15	119 ± 18 (80 – 139)	129 ± 15 (94 – 146)	99 ± 26 (53 – 124)

De forma geral, incluindo toda a substância cinzenta, o grupo 1 (ETCC anódica) apresentou maior área danificada comparado com o grupo 2 (ETCC catódica) ($p = 0.046$). Da mesma forma,

para substância branca, o grupo 2 apresentou menor proporção de áreas com lesão quando comparado com os grupos 1 e 3 ($p = 0,011$ e $p = 0,002$).

Em relação a toda área cerebral lesionada (substância cinzenta mais substância branca), o grupo 1 apresentou 362.656mm^3 (50%), o grupo 2 totalizou 253.958mm^3 (35%) e o grupo 3 ficou com 282.130mm^3 (39%). A análise estatística mostrou diferenças entre o grupo 1 x 2 ($p = 0,03$). Não foram observadas diferenças entre o grupo 1 x 3 ($p = 0,11$) e 2 x 3 ($p = 0,55$).

7. DISCUSSÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) abrange uma patologia secundária ao comprometimento da circulação cerebral que pode ser caracterizado clinicamente como um deficit neurológico focal agudo. Tem grande importância na medicina visto sua alta incidência, mortalidade, morbidade e causa de incapacidade crônica (48). Estima-se o acometimento anual de 13,7 milhões de pessoas no mundo sendo a causa de morte de 5,5 milhões (2). O número de vítimas de AVC que sobreviveram ao insulto isquêmico têm aumentado com tempo, o que resulta na queda das taxas de mortalidade em detrimento do aumento do número de pessoas vivendo com deficiência secundária ao AVC (5). A Organização Mundial da Saúde citou o AVC como sendo uma epidemia emergente do século XXI (6).

O AVC que acomete o hemisfério não dominante (comumente o hemisfério direito), mais especificamente nas regiões de fascículos (occipitofrontal superior e inferior, e longitudinal superior), gânglios da base, ínsula, giros (frontal inferior, temporal superior e médio), lobo parietal inferior e opérculo notam-se déficits ligados a disfunção de áreas relacionadas com a atenção e funções visuoespaciais, sendo a Negligência Espacial Unilateral (NEU) o déficit de maior incidência (45%) (3,8,55). A NEU apresenta-se clinicamente como uma dificuldade no processamento sensorial e consequente déficit de reconhecimento do espaço, das pessoas e dos objetos no hemiespaço contralateral à lesão do AVC. É um marcador de dependência funcional, sendo causa de maior estada dos pacientes nos centros de reabilitação, aumento do risco de quedas e permanência em cadeira de rodas, o que prejudica a qualidade de vida destes indivíduos, (3, 12, 13, 14, 15, 16, 56). Em relação a sua fisiopatologia, a NEU pode advir do desequilíbrio da atividade elétrica cerebral entre ambos os hemisférios associada a diminuição da excitabilidade cortical no hemisfério direito, dessa forma, ponderou-se no “ELETRON Trial” (1) que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não invasiva associada a fisioterapia. Este foi um ensaio clínico duplo-cego randomizado que testou o efeito da fisioterapia após a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (polarização anódica ou catódica) no grau e funcionalidade da NEU em pacientes na fase subaguda do AVC. Concluiu-se que a fisioterapia potencializa a melhora da Negligência Espacial Unilateral quando associada a Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua (1).

Não há estudos que utilizem a investigação quantitativa da neuroimagem associado ao uso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Na literatura temos como exemplo um grande estudo (49) que idealizou o escore denominado ASPECTS, que orienta a abordagem sistemática da Tomografia Computadorizada de pacientes vítimas de AVC para realizar a quantificação de alteração isquêmica precoce e assim prever o resultado funcional e risco de hemorragia se estes pacientes forem submetidos ao tratamento com terapia trombolítica.

O presente estudo realizou o mapeamento das áreas isquêmicas de substância cinzenta e substância branca observadas na Tomografia Computadorizada de 23 pacientes vítimas de AVC em hemisfério direito, dos 51 participantes do estudo ELETRON TRIAL (1). Tal perda ocorreu por falhas na segmentação, qualidade de imagem inadequada (presença de hemorragia, microangiopatia e resolução insatisfatória) e perda de arquivo. Uma maior área lesional foi observada em pacientes com Acidente Vascular Cerebral submetidos à ETCC anódica (grupo 1) combinada com fisioterapia. A análise comparativa da evolução no Behavioral Inattention Test (BIT) intragrupo mostrou melhora significativa nos grupos 1 (ETCC anódica) e 2 (ETCC catódica). A extensão do dano obtido na substância branca nos três grupos (ETCC anódica, ETCC catódica e controle) foi centrada no fascículo longitudinal superior. Os indivíduos do grupo 1 (ETCC anódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na área rolândica opercular. Os indivíduos do grupo 2 (ETCC catódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na amígdala. Os indivíduos do grupo 3 (controle) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na ínsula. Contudo, à despeito dos resultados obtidos, não foi possível realizar, por meio da avaliação da Tomografia Computadorizada, a predição do impacto na Negligência Espacial Unilateral após Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua. Tal limitação ocorreu visto amostra pequena de pacientes (23 indivíduos) que levou a impossibilidade de obtenção de significância estatística. Além disso, a ressonância magnética poderia fornecer uma maior precisão anatômica em relação a tomografia computadorizada.

8. CONCLUSÃO

O presente estudo realizou o mapeamento das áreas isquêmicas de substância cinzenta e substância branca observadas na Tomografia Computadorizada de 23 pacientes vítimas de AVC em hemisfério direito, dos 51 participantes do estudo ELETRON TRIAL (1). Uma maior área lesional foi observada nos pacientes com Acidente Vascular Cerebral submetidos à Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua anódica (grupo 1) combinada com fisioterapia. A análise comparativa da evolução no Behavioral Inattention Test (BIT) intragrupo mostrou melhora significativa nos grupos 1 (ETCC anódica) e 2 (ETCC catódica). A extensão do dano obtido na substância branca nos três grupos (ETCC anódica, ETCC catódica e controle) foi centrada no fascículo longitudinal superior. Os indivíduos do grupo 1 (ETCC anódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na área rolândica opercular. Os indivíduos do grupo 2 (ETCC catódica) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na amígdala. Os indivíduos do grupo 3 (controle) apresentaram a extensão do dano obtido na substância cinzenta centrada na ínsula.

Contudo, à despeito dos resultados obtidos, não foi possível realizar, por meio da avaliação da Tomografia Computadorizada, a predição do impacto na Negligência Espacial Unilateral após Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua. Tal limitação ocorreu visto amostra pequena de pacientes (23 indivíduos) que levou a impossibilidade de obtenção de significância estatística. Além disso, a Ressonância Magnética poderia fornecer uma maior precisão anatômica em relação a Tomografia Computadorizada.

9. REFERÊNCIAS

- 1 da Silva, T. R., de Carvalho Nunes, H. R., Martins, L. G., da Costa, R. D. M., de Souza, J. T., Winckler, F. C., Sartor, L. C. A., Modolo, G. P., Ferreira, N. C., da Silva Rodrigues, J. C., Kanda, R., Fogarolli, M. O., Borges, G. F., Rizzatti, G. R. S., Ribeiro, P. W., Favoretto, D. B., Dos Santos, L. R. A., Bazan, S. G. Z., Betting, L. E., de Oliveira Antunes, L. C., ... Luvizutto, G. J. (2022). Non-invasive Brain Stimulation Can Reduce Unilateral Spatial Neglect after Stroke: ELETRON Trial. *Annals of neurology*, 92(3), 400–410. <https://doi.org/10.1002/ana.26430>
- 2 Campbell, B.C.V., De Silva, D.A., Macleod, M.R. et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers* 5, 70 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118->
- 3 Kashiwagi, F. T., El Dib, R., Gomaa, H., Gawish, N., Suzumura, E. A., da Silva, T. R., Winckler, F. C., de Souza, J. T., Conforto, A. B., Luvizutto, G. J., & Bazan, R. (2018). Noninvasive Brain Stimulations for Unilateral Spatial Neglect after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Neural plasticity*, 2018, 1638763. <https://doi.org/10.1155/2018/1638763>.
- 4 Gorgoraptis N, Mah YH, Machner B, Singh-Curry V, Malhotra P, Hadji-Michael M, Cohen D, Simister R, Nair A, Kulinskaya E, Ward N, Greenwood R, Husain M. The effects of the dopamine agonist rotigotine on hemispatial neglect following stroke. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2478-91. doi: 10.1093/brain/aws154. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22761293; PMCID: PMC3407421
- 5 CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2020;26(2, CEREBROVASCULAR DISEASE):415–434.
- 6 Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):150-7. doi: 10.1159/000367652. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25573327.
- 7 CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2020;26(2, CEREBROVASCULAR DISEASE):260–267.
- 8 Palmerini F, Bogousslavsky J. Right hemisphere syndromes. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:61-4. doi: 10.1159/000333411. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22377865.
- 9 Gammeri R, Iacono C, Ricci R, Salatino A. Unilateral Spatial Neglect After Stroke: Current Insights. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 10;16:131-152. doi: 10.2147/NDT.S171461. PMID: 32021206; PMCID: PMC6959493.

- 10 Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:569-99. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113731. PMID: 21692662; PMCID: PMC3790661.
- 11 Kinsbourne, M. Mechanisms of unilateral neglect. Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland), 1987.
- 12 Gottesman, R. F., Kleinman, J. T., Davis, C., Heidler-Gary, J., Newhart, M., Kannan, V., et al. Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology.* 71:1439-44. 2008.
- 13 Tanaka, T., Ifukube, T., Sugihara, S., Izumi, T. A case study of new assessment and training of unilateral spatial neglect in stroke patients: effect of visual image transformation and visual stimulation by using a Head Mounted Display system (HMD). *J Neuroeng Rehabil.* 7:20. 2010.
- 14 Chen P, Hreha K, Fortis P, Goedert KM, Barrett AM. Functional assessment of spatial neglect: a review of the Catherine Bergego Scale and an introduction of the Kessler Foundation Neglect Assessment Process. *Top Stroke Rehabil.* 19:423–35. 2012.
- 15 Sobrinho KRF, Santini ACM, Marques CLS, Gabriel MG, Neto EM, de Souza LAPS, Bazan R, Luvizutto GJ. Impact of unilateral spatial neglect on chronic patient's post-stroke quality of life. *Somatosens Mot Res.* Sep - Dec;35(3- 4):199-203. 2018.
- 16 Salazar, A. P. S., Vaz, P. G., Marchese, R. R., Stein, C., Pinto, C., & Pagnussat, A. S. Noninvasive Brain Stimulation Improves Hemispatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation,* 99(2), 355–366. 2018
- 17 McIntosh RD, Rossetti Y, Milner AD. Prism adaptation improves chronic visual and haptic neglect: a single case study. *Cortex.* 38:309–20. 2002.
- 18 Nijboer TC, Nys GM, van der Smagt MJ, van der Stigchel S, Dijkerman HC. Repetitive long-term prism adaptation permanently improves the detection of contralesional visual stimuli in a patient with chronic neglect. *Cortex.* 47: 734–40. 2011.
- 19 Campbell WW. De Jong's neurological examination. 6th ed. Lippincott, Philadelphia; 2005.

- 20 Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford University Press, New York. 2007.
- 21 Blay SL, Mari JJ, Ramos LR. O uso do "Face-Hand Test" como instrumento para rastrear as síndromes psicorgânicas. Estudo piloto. Rev saúde publ. 23:395-400. 1989.
- 22 Reeves RR, Bullen JA. Misuse of the Face-Hand Test for Psychogenic neurological deficits. J Clin Psychiatry. 55:8. 1994.
- 23 Albert ML. A simple test of visual neglect. Neurol. 23:658-64. 1973.
- 24 Butter CM. Effect of stimuli in right hemispace on left-sided neglect in a line cancellation task. Neuropsychologia. 30(10):859-64. 1992.
- 25 Halligan PW, Burn JP, Marshall JC, Wade DT. Visuo-spatial neglect: qualitative differences and laterality of cerebral lesion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 55:1060-8. 1992.
- 26 Halligan PW, Marshall JC, Wade DT. Visuospatial neglect: underlying factors and test sensitivity. Lancet. 2(8668):908-11. 1989.
- 27 Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line Bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. Neurol. 30:509-17. 1980.
- 28 Lee BH, Kang SJ, Park JM, Son Y, Lee KH, Adair JC, Heilman KM, Na DL. The Character-line Bisection Task: a new test for hemispatial neglect. Neuropsychologia 42(12):1715-24. 2004.
- 29 Agrell BM, Dehlin OI, Dahlgren CJ. Neglect in elderly stroke patients: a comparison of five tests. Psychiatry Clin Neurosci. 51(5):295-300. 1997.
- 30 Ferber S, Karnath HO. How to assess spatial neglect--line bisection or cancellation tasks? J Clin Exp Neuropsychol. 23(5):599-607. 2001.
- 31 Cermak A S, Hausser J. The Behavioral Inattention Test for Unilateral Visual Neglect: A Critical Review. Physical & Occupational Therapy in Geriatrics. 7 (3):43-53. 1989.
- 32 Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Tergau, F. Modulating parameters of excitability

during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex, *J. Physiol.* 568:291–303. 2005.

33 Nitsche, M. A., Paulus, W. Transcranial direct current stimulation – update. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 29 463–492. 2011.

34 Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarization on the cerebral cortex of rat (1) during the current flow and (2) in the production of long lasting after effects. *J. Physiol.* 172:369–382. 1964.

35 Nitsche, M., Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 527(3):633– 639 9. 2000.

36 Schlaug et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery. *ArchNeurol.* 65(12):1571-1576. 2008.

37 Mumford JA, Nichols TE. Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. *NeuroImage* 2008;39(1):261-268.

38 Gonçalves, MG, Piva MFL, Marques CLS et al. Effects of virtual reality therapy on upper limb function after stroke and the role of neuroimaging as a predictor of a better response. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2018, v. 76, n. 10 [Accessed 26 May 2021] , pp. 654-662.

39 Yushkevich AP, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3d active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *neuroimage.* v. 31, n. 3, p. 1116- 1128, 2006.

40 Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO. Age-specific ct and mri templates for spatial normalization. *neuroimage.* v. 61, n. 4, p. 957-965, 2012.

41 Friston KJ; et al. Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. 1th. elsevier, 2006.

42 Matlab. Statistics toolbox release. natick, massachusetts - USA: the mathworks, inc. 2012.

43 Rorden C, Brett , m. stereotaxic display of brain lesions. *behavioural neurology*, v. 12, n. 4, p. 191-200, 2000.

- 44 Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *neuroimage*. v. 15, n. 1, p. 273-289, 2002.
- 45 Mori S; et al. MRI atlas of human white matter. *am soc neuroradiology*, 2005.
- 46 Gleichgerrcht E, Fridriksson J, Rorden C, Nesland T, Desai R, Bonilha L. Separate neural systems support representations for actions and objects during narrative speech in post-stroke aphasia. *neuroimage clinical*. v. 10, n. 1, p. 140-145, 2016.
- 47 Bates E, Wilson S, Saygin A. et al. Voxel-based lesion–symptom mapping. *nat neurosci* 6, 448–450 (2003).
- 48 Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia / [organizadores] Rubens Gagliardi, Osvaldo M. Takayanagui; [ilustração Margareth Baldissara]. – 2. ed. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2019. 1184 p. : il. ; 28 cm.
- 49 Barber, Philip A. et al. “Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy.” *The Lancet* 355 (2000): 1670-1674.
- 50 Kwon, B. M., Lee, J. Y., Ko, N., Kim, B. R., Lua, W. J., Choi, D. H., & Lee, J. (2022). Correlação da Negligência Hemiespacial com a Integridade do Trato da Substância Branca: Um Estudo DTI. *Cérebro & NeuroReabilitação*, 15(1), e6. <https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e6>
- 51 Bozzali, M., Mastropasqua, C., Cercignani, M., Giulietti, G., Bonni, S., Caltagirone, C., & Koch, G. (2012). Microstructural damage of the posterior corpus callosum contributes to the clinical severity of neglect. *PloS one*, 7(10), e48079.
- 52 Heilman, K. M., & Van Den Abell, T. (1980). Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*, 30(3), 327-327.
- 53 Kinsbourne, M. (1977). Hemi-neglect and hemisphere rivalry In: Weinstein EA, Friedland RP, editors. Hemi-inattention and hemisphere specialization.
- 54 Koch, G., Cercignani, M., Bonni, S., Giacobbe, V., Bucci, G., Versace, V., ... & Bozzali, M. (2011). Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8967-8975.

55 Martins Jr, C. R., França Jr, M. C., Nucci, A., Martinez, A. R., & Faber, I. (2017). *Semiologia Neurológica Unicamp*. Thieme Revinter Publicações LTDA.

56 Luvizutto, G. J., Moliga, A. F., Rizzatti, G. R. S., Fogaroli, M. O., Moura Neto, E., Nunes, H. R. C., Resende, L. A. L., & Bazan, R. (2018). Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73, e131. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e131>

10. ANEXOS

Anexo 1: Ofício de parecer ético de subprojeto



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Botucatu, 10 de outubro de 2023.

Ao
Conselho do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Prezados Senhores,

Declaramos que a (X) dissertação de mestrado / () tese de doutorado intitulada "Mapeamento de lesões na Tomografia Computadorizada e Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Direta: Predição de melhor resposta da Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral" de autoria da discente Mayara Apolinário Januzzi é subprojeto do projeto intitulado "Efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral" que foi submetido e aprovado pelo (X) CEP / () CEUA, conforme parecer anexo.

Declaramos que no subprojeto não houve alterações de procedimentos operacionais ou metodológicos daqueles constantes no projeto original e que o(a) discente integra a equipe do projeto.

Atenciosamente,



Nome/assinatura do Pesquisador responsável identificado no parecer consultado: Gustavo José Bonaventura



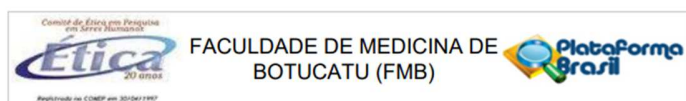
Nome/assinatura do(a) orientador(a): Luiz Eduardo Gomes Garcia Bellini



Nome/assinatura do(a) discente(a): Mayara Apolinário Januzzi

Faculdade de Medicina de Botucatu – Setor Técnico de Pós-graduação
Av. Professor Ildefonso Guimarães Monteiro, s/n CEP 13061-607 Botucatu, São Paulo, Brasil
pósgraduação.fmb@unesp.br

Anexo 2: Aprovação do Comitê de Ética – Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral.

Pesquisador: Gustavo José Luvizutto

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 41171315.8.1001.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.333.490

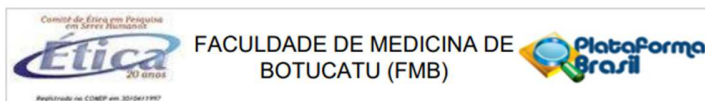
Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a finalidade de inclusão de um subprojeto retrospectivo que analisará neuroimagens (tomografia computadorizada) provenientes do projeto principal (ELETRON TRIAL), sem alteração de TCLE e metodologia inicialmente proposta.

Resumo:

O objetivo do presente estudo será Avaliar o efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta (EETC) na síndrome de negligência espacial unilateral (NEU) após Acidente Vascular Cerebral (AVC) do hemisfério direito. Serão incluídos AVC de ambos os sexos, de 18 a 85 anos, com isquemia ou hemorragia no hemisfério direito, confirmado por exames de neuroimagem com diagnóstico objetivo de NEU. Serão excluídos indivíduos com qualquer metal na cavidade craniana, lesões na área de colocação do eletrodo, além de instabilidade clínica, quadro de comprometimento cognitivo grave, afasia global, distúrbios visuais prévios ou outras doenças neurológicas associadas. Os indivíduos serão avaliados inicialmente para confirmar o diagnóstico de NEU por meio de testes de dupla estimulação sensorial, cancelamento de linhas e estrelas e bissecção de linhas. Após a confirmação diagnóstica, os pacientes com NEU serão randomizados em dois grupos: 1 – tratamento com EETC; 2 – controle (sham). Será aplicado o protocolo de tratamento por 15 sessões, 3 vezes por semana, durante 5 semanas, sendo que o paciente será avaliado antes do início da primeira sessão e após 1

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 6.333.490

semana da última sessão por avaliador cego. Desfecho primário: grau de negligência espacial unilateral por meio dos testes de cancelamento e bissecção e escala de Catherine Bergego. Desfecho secundário: grau de incapacidade funcional, autonomia e qualidade de vida. Análise estatística: o efeito do tratamento será obtido a partir da regressão logística múltipla para os desfechos primários e secundários ajustando para idade, escala modificada de Rankin e pontuação da linha de base de NEU. A análise estatística será realizada por meio do software SPSS 15.0 e serão considerados estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na síndrome de negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral do hemisfério direito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Sensação de formigamento durante a aplicação; lesão da epiderme

Benefícios:

Melhora no desempenho dos testes de percepção visoespacial; diminuição da incapacidade funcional; melhora da qualidade de vida

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

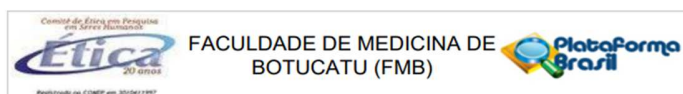
Trata-se de emenda com a finalidade de inclusão de um subprojeto retrospectivo que analisará neuroimagens (tomografia computadorizada) provenientes do projeto principal (ELETRON TRIAL), sem alteração de TCLE e metodologia inicialmente proposta. O estudo será baseado no mapeamento de lesões isquêmicas de tomografia computadorizada para predição de melhor resposta da Negligência Espacial Unilateral em pacientes com acidente vascular cerebral submetidos à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Pendências Anteriores:

PENDÊNCIA 1: Apresentar projeto completo aprovado com as alterações propostas do subprojeto em destaque para análise desse Comitê.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: As alterações foram incluídas no projeto e o documento nomeado

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 6.333.490

"protocolo versão 3 limpo" e "protocolo versão 2 destacado" foi anexado para análise.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

PENDÊNCIA 2: Haverá prorrogação do projeto previamente aprovado? Se sim, apresentar novo cronograma na Plataforma Brasil.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: Não haverá alteração de cronograma visto que o projeto previamente aprovado ainda está em vigência de execução.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_217849_2_E4.pdf	24/08/2023 19:04:51		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br