



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

Taís Regina da Silva

**Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
associada a fisioterapia no tratamento da Negligência
Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral:
Estudo Clínico Randomizado Multicêntrico**

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

**Botucatu
2021**

Taís Regina da Silva

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada a fisioterapia no tratamento da Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral: Estudo Clínico Randomizado Multicêntrico

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

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Tais Regina da.

Estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da negligência espacial unilateral após acidente vascular cerebral : estudo clínico randomizado multicêntrico / Tais Regina da Silva. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101070

1. Acidente vascular cerebral. 2. Cérebro - Doenças. 3. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 4. Estudo clínico.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Estudo clínico; Negligência espacial unilateral.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu porto seguro, minha paz, minha força e
alegria: Lucas Bronca.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar meus caminhos, sempre colocar pessoas especiais ao meu lado e me dar forças pra continuar.

Ao meu noivo, Lucas, por me incentivar, acolher, ouvir, aconselhar e sempre me manter motivada apesar das pedras no caminho. Por ser minha paz, minha luz e estar sempre de mãos dadas comigo.

À minha família, meu suporte, sempre dedicada me incentivando a ir adiante.

Ao meu orientador, Dr. Rodrigo Bazan, por toda dedicação, persistência e confiança. Durante todo o trabalho sempre confiante, buscando soluções quando encontrávamos obstáculos no caminho. Por nunca desistir e sempre manter o otimismo. Por sempre buscar formas de engrandecer o trabalho. Por estar sempre disponível para dar uma injeção de ânimo na equipe. Pela disponibilidade em ajudar em todas as fases do trabalho, apesar de todos os contratemplos da sua rotina. Agradeço por confiar a missão de conduzir esse estudo. Com certeza finalizo essa missão com infinitos aprendizados. Serei eternamente grata por essa oportunidade.

Ao amigo Gustavo Luvizutto que confiou essa proposta a mim e me deu esse presente tão grandioso, o qual me trouxe tantos momentos de superação, aprendizado e crescimento. Cuidei desse seu filho com todo amor, carinho e cuidado e espero ter alcançado e quem sabe até superado suas expectativas em relação a ele. Espero ter conduzido esse trabalho tão bem quanto eu sei que ele seria conduzido em suas mãos. Obrigada por estar presente em todas as fases do processo de crescimento do nosso trabalho, obrigada por sempre estar disponível para sanar dúvidas, ensinar e mostrar novos caminhos. Obrigada pela oportunidade, é sempre um prazer aprender com você e com o ELETRON TRIAL. Sigo te admirando pelo profissional que você já se tornou e vem se tornando a cada dia.

A querida amiga Laís, que esteve comigo em todos os dias de coleta. Que não mediu esforços para cumprir o seu papel no trabalho, muitas vezes deixando de realizar atividades pessoais importantes e priorizando o nosso estudo. Serei eternamente grata e sempre reconhecerei o seu esforço e dedicação. Obrigada!

À Fernanda Winckler por todo cuidado com as burocracias do nosso estudo. Por organizar e facilitar tanto meu trabalho durante o processo. Muito obrigada!

À toda Equipe ELETRON TRIAL e todos que colaboraram para que esse trabalho pudesse sair do papel: Laís, Rafael, Priscila, Lorena, Marcelo, Gabriela, Guilherme, Josiela, Gabriel, Fernanda, Juli, Helio, Evelin, Silméia, Leticia, Natalia. Meu muito obrigada, vocês com certeza tornaram esse caminhar mais leve e foram uma facilitação habilidosa para mim.

À equipe ELETRON TRIAL dos centros auxiliares: Dra. Adriana Conforto, Dra. Taiza Pontelli, Dr. Octavio Pontes, Diandra, Luan e Danielle, muito obrigada pela dedicação e confiança no

nosso trabalho.

Aos amigos pessoais que sempre comemoraram comigo minhas vitórias e me acolheram e deram força em momentos desafiadores: Josiela, Sandrinha, Samira, Fran, Taiane, Laís, Lorena, Rafael, Aline, Natalia, Ariadne, Amanda, Tizziane, e também minha cunhada, amiga e irmã Natalia, que sempre tem uma palavra de sabedoria e um novo olhar para os problemas. Luz no meu caminho.

A minha chefe Letícia, que permitiu e colaborou para que o projeto pudesse ser executado no Seção de Reabilitação do HC FMB UNESP.

Ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica e a todos os professores envolvidos nesse processo de aprendizagem.

Aos pacientes e familiares que participaram da pesquisa, confiaram nosso trabalho e se disponibilizaram a ajudar na construção do conhecimento, minha gratidão.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral

A-ETCC: Estimulação Anódica por Corrente Contínua

BIT: *Behaviour Inattention Tests*

CBS: *Catherine Bergego Scale*

C-ETCC: Estimulação Catódica por Corrente Contínua

CPP: Córtex Parietal Posterior

CT: Tomografia computadorizada

D0: Triagem (screening)

D1: Avaliação inicial (primeiro dia de tratamento)

D8: Avaliação no oitavo dia de tratamento

D15: Avaliação do decimo quinto dia de tratamento

ETCC: Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua

EHI: Edinburgh Handedness Inventory

EQ-5D: *The European (5D) Quality of Life Scale*

HAD: Escala Hospitalar para Ansiedade e Depressão

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MIF: Medida de Independência Funcional

MRI: Ressonância Magnética

mRS: *Modified Rankin Scale*

NEU: Negligência Espacial unilateral

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*

SCP: *Scale for Contraversive Pushing*

TE: Taxa de evolução

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1:

Figure 1. ELETRON Trial's flowchart

Artigo 2:

Figure 1. Brain stimulation using tDCS protocol. The red scale represents increase of cortical excitability and blue color represents decrease of cortical excitability. (A) Anodal tDCS, the anode (+) was placed over P4, and the cathode (-) was placed over the left supraorbital area; (B) Cathodal tDCS, the cathode (-) was placed over P3, and the anode (+) was placed over the right supraorbital area.

Figure 2. CONSORT Flow diagram

Figure 3. Prevalence of USN between the groups during the study period. D1: baseline; D8: after 8 sessions of tDCS and physical therapy; D15: after 15 sessions of tDCS and physical therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questionário de efeitos adversos

Tabela 2. Análise descritiva dos desfechos dos pacientes com Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral incluídos no estudo

Artigo 1:

Table 1. ELETRON Trial Inclusion and Exclusion Criteria

Table 2. Recruitment carried out by Centers 1, 2 and 3

Table 3. Reasons for exclusion of patients recruited at Centers 1, 2 and 3

Artigo 2:

Table 1. Demographic· medical history· medication· hospitalar information and baseline off all groups

Table 2. Outcomes comparison between groups

Table 3. Safety: the main related and non-related side effects

SUMÁRIO

Resumo	11
Abstract	12
1. Introdução	13
2. Objetivo	21
3. Justificativa	22
4. Pacientes e Métodos.....	23
5. Resultados	34
6. Artigo 1	35
7. Artigo 2	48
8. Discussão.....	72
9. Conclusão	75
10.Outras Informações.....	76
11.Referências	77
12. Anexos.....	87
Anexo 1. Publicação Study Protocol – ELETRON Trial.....	87
Anexo 2. Ficha de Avaliação - Triagem D0.....	88
Anexo 3. Protocolo Fisioterapia	103
Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	106
Anexo 5. Ficha de Avaliação - D1.....	107
Anexo 6. Ficha de Avaliação – D8 e D15	121
Anexo 7. Parecer Comitê de Ética Centro Principal, Centro 1 e Centro 2	122

RESUMO

Introdução: A negligência espacial unilateral (NEU) após Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ser causada por perturbações do equilíbrio da atividade elétrica cerebral em ambos os hemisférios, sendo que na área lesionada há diminuição da excitabilidade cortical. A literatura recente sugere que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não-invasiva. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da fisioterapia após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (A-ETCC) e estimulação catódica transcraniana por corrente contínua (C-ETCC) para melhorar as deficiências visuoespaciais e funcionais em indivíduos com NEU após acidente vascular cerebral. **Métodos:** Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos, com diagnóstico de AVC na região do hemisfério direito, há no mínimo 3 semanas e no máximo 6 meses, confirmadas por exame de imagem e com diagnóstico de NEU confirmado pela Escala de *Behaviour Inattention Tests* (BIT), padrão ouro para esse diagnóstico. Os pacientes foram randomizados, com programa de distribuição aleatória (Software R4.0.3) gerado por computador em três grupos: 1. Tratamento com ETCC Anódica na região parietal à direita; 2. Tratamento com ETCC Catódica na regiões parietal à esquerda; 3. Controle (ETCC modo *sham*). Todos os pacientes realizaram 20 min de estimulação seguidos de 1 hora de fisioterapia totalizando 15 sessões. Os indivíduos foram avaliados por meio da Escala de BIT, Escala de Catherine Bergego (CBS), *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), Medida de Independência Funcional (MIF), Índice de Barthel (IB), Escala Modificada de Rankin (mRS) e Escala de Qualidade de Vida (EQ-5D), antes da primeira sessão (D0 e D1), na oitava sessão (D8) e na décima quinta sessão (D15) por um investigador cego ao tratamento que o paciente recebeu. Foi considerado desfecho primário a taxas de evolução (TE) da NEU de acordo com a pontuação da BIT. O desfecho co-primário foi a TE da NEU de acordo com a pontuação da CBS. Os desfechos secundários foram a TE dos resultados neurológicos e funcionais com base na pontuação do NIHSS, mRS, IB, MIF e EQ-5D. **Resultados:** O total de 51 pacientes com AVC na fase subaguda e NEU foram incluídos, 5 foram excluídos após randomização e 46 pacientes finalizaram o protocolo, desses, 26 mulheres (56,5%) e 20 brancos (43,5%). A idade média dos participantes foi de 64,5 anos (35,0 - 84,0). Houve aumento estatisticamente significativo na TE do BIT entre o pós-tratamento (D15) e a linha de base (D0) no grupo A-ETCC ($b = 0,29$; IC 95% 0,11-0,48; $p = 0,003$) em comparação com o Sham. As TE de NIHSS, mRS, IB, MIF e EQ-5D entre dois momentos (D8-D1 e D15-D1) foram significativamente positivas e diferentes de zero no grupo Sham. No entanto, houve diferença significativa entre o grupo sham e A-ETCC e C-ETCC apenas para NIHSS e mRS. Nenhum evento adverso sério foi observado. **Conclusão:** Ambas as técnicas (A-ETCC e C-ETCC) reduziram a gravidade do AVC e melhoraram o nível de dependência, mas apenas A-ETCC reduziu a NEU após o AVC. A fisioterapia após a estimulação cerebral é viável e potencialmente transformadora para o tratamento da NEU e ETCC deve ser incluída como uma ferramenta de efeito priming da neuroreabilitação.

Registro do Ensaio: Ensaios Controlados Atuais, RBR-78jvzx - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec), registrado em 13 de março de 2016.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; negligência espacial unilateral; estimulação transcraniana por corrente contínua; reabilitação; ensaio clínico.

ABSTRACT

Introduction: Unilateral spatial neglect (USN) after stroke can be caused by disturbances in the balance of brain electrical activity in both hemispheres, and in the injured area there is a decrease in cortical excitability. Recent literature states that spatial perception could be improved by rebalancing hemispheric activity through non-invasive brain stimulation. **Objective:** To evaluate the effects of physical therapy after transcranial anodic direct current stimulation (A-tDCS) and transcranial cathodic direct current stimulation (C-tDCS) to improve visual-spatial and desirable impairments in compliance with USN after stroke .

Methods: Both genders, over 18 years old, with a diagnosis of stroke in the region of the right hemisphere, for at least 3 weeks and at most 6 months, confirmed by imaging and with a diagnosis of USN confirmed by the Scale, were included. Behavioral Inattention test (BIT), gold standard for this diagnosis. The patients were randomized, using a computer-generated randomization program (Software R4.0.3), into three groups: 1. Treatment with Anodic tDCS in the right parietal region; 2. Treatment with cathodic tDCS in the left parietal region; 3. Control (tDCS sham mode). All patients performed 20 min of stimulation followed by 1 hour of physical therapy, totaling 15 sessions. The requirements were obtained through the BIT Scale, Catherine Bergego Scale (CBS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Functional Independence Measure (FIM), Barthel Index (BI), Modified Rankin Scale (mRS) and Quality of Life Scale (EQ-5D), before the first session (D0 and D1), in the eighth session (D8) and in the fifteenth session (D15) by an investigator blinded to the treatment selected by the patient. The USN evolution rate (ER) according to the BIT score was considered the primary outcome. The co-primary outcome was the UNS ER according to the CBS score. Secondary outcomes were ER of neurological and transmitted outcomes based on NIHSS scores, mRS, BI, FIM, and EQ-5D. **Results:** A total of 51 patients with stroke in the subacute phase and NEU were included, 5 were excluded after randomization and 46 patients completed the protocol, of these, 26 women (56.5%) and 20 white (43.5%). The mean age of participants was 64.5 years (35.0 - 84.0). There was a statistically significant increase in BIT ER between post-treatment (D15) and baseline (D0) in the A-tDCS group ($b = 0.29$; 95% CI 0.11-0.48; $p = 0.003$) compared to Sham. As NIHSS TE, mRS, BI, FIM and EQ-5D between two time points (D8-D1 and D15-D1) were positive and different from zero in the Sham group. However, there was significant difference between the sham group and A-tDCS and C-tDCS only for NIHSS and mRS. No serious adverse events were observed. **Conclusion:** Both techniques (A-tDCS and C-tDCS) reduced stroke severity and improved dependency level, but only A-tDCS reduced USN after stroke. Physiotherapy after brain stimulation is feasible and potentially transformative for the treatment of USN and tDCS should be included as an effective neurorehabilitation preparation tool.

Trial Registration: Current Controlled Trials, RBR-78jvzx - Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec), registered on March 13, 2016.

Keywords: stroke; unilateral spatial neglect; transcranial direct current stimulation; rehabilitation; clinical trial.

1. INTRODUÇÃO

O lobo parietal possui anatomia funcional individualizada, constituída por neocórtex receptivo e associativo que integram informações somestésicas, com conexão para regiões anteriores do sistema nervoso central responsáveis pela motricidade ou posteriores, pela recepção visual ou linguagem. Sua organização funcional é importante para a integração somestésica e o reconhecimento tátil dos objetos (SCHOTT; DUMAS, 1969; CRITCHEY, 1953).

As alterações na região parietal podem apresentar comportamentos de extinção tátil ou estereognosia (LHEMITTE; CAMBIER, 1961), bem como modificações súbitas na forma, tamanho ou volume de objetos ou parte do corpo (AJURIAGUERRA; HECAEN, 1960), e o não reconhecimento do espaço ou qualquer estímulo a este aplicado (HALLSBAND et al., 1985), o que é denominado como síndrome de heminegligência ou negligência espacial unilateral (NEU).

Negligência espacial unilateral designa uma assimetria no processamento de informações sobre o corpo ou espaço devido à lesão cerebral adquirida, a qual não pode ser explicada por déficits sensoriais ou motores (CUBELLI et al., 2017). Clinicamente pode ser observada quando o indivíduo não responde a estímulo tátil ou visual em um dos lados do corpo ou espaço. Essa alteração gera dificuldade para o paciente reportar, responder, orientar ou interpretar qualquer estímulo recebido do lado comprometido (FRIEDLAND; WEINTEIN, 1977; KIM et al., 1999; SWAN, 2001). A NEU é considerada importante preditor de efeitos negativos relacionados a funcionalidade e qualidade de vida a longo prazo em pacientes pós Acidente Vascular Cerebral (AVC), (SCRUTINIO et al., 2017; LUVIZUTTO et al., 2018; SOBRINHO et al., 2018) além disso, segundo Luvizutto et al. (2018), quanto maior a gravidade de NEU durante a fase aguda do AVC pior prognóstico funcional e autonomia do paciente a longo prazo.

Dentre as doenças mais frequentes do sistema nervoso central, o AVC do hemisfério não-dominante é a etiologia mais comum para a presença da NEU, por obstrução da artéria carótida ou cerebral média direita, ou oclusão de artérias do sifão carotídeo ou artérias cerebrais posteriores (BENSON et al., 1974; ALBERT et al., 1973).

Linhas convergentes sugerem que o hemisfério direito tem papel fundamental na distribuição da atenção. Esses estudos relatam que lesões no hemisfério esquerdo alteram somente o hemiespaço direito e lesões no hemisfério direito altera ambos os lados no espaço (HEILMAN et al., 1980; WEINTRAUB et al., 1987; MESULAM, 1999). Bowen et al. (1999), concluiu após revisão de literatura

que negligência espacial unilateral é mais frequente em lesões do hemisfério direito, particularmente no lobo parietal ou região posterior do lobo parietal direito.

A lesão causada pelo AVC no córtex parietal direito pode causar desinibição do hemisfério esquerdo e, portanto, uma superativação patológica deste último. Esta superativação na esquerda deprime a atividade neural por um aumento da inibição no hemisfério direito, agravando o déficit no sistema perceptual (MURI et al., 2013). O desequilíbrio da atividade elétrica cerebral em ambos os hemisférios, e a diminuição da excitabilidade cortical na área lesionada, pode resultar em NEU e portanto, têm-se sugerido que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não invasiva.

A estimulação cerebral não invasiva pode ser realizada por meio de técnicas que criam correntes elétricas ou magnéticas de baixa ou alta intensidade no córtex cerebral com o objetivo de modular ou estimular a atividade de neurônios corticais, sendo composta principalmente pela estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (MCINTOSH et al., 2002; NIJBOER et al., 2011).

Estudos sugerem que as técnicas de estimulação cerebral não invasiva podem auxiliar como ferramentas adjuvantes na reabilitação de pacientes com diagnóstico de AVC para promover a recuperação motora (FREGNI et al., 2021; BAI et al., 2019; HARRIS-LOVE; COHEN, 2006; HUMMEL; COHEN, 2006; TALELLI; ROTHWELL, 2006; EDWARDS; FREGNI, 2008).

A ETCC é um método não invasivo usado para modular a excitabilidade cortical pela aplicação de corrente contínua para o cérebro. A EMT cria campos magnéticos que penetram o cérebro e despolariza neurônios piramidais do córtex cerebral. Ambas técnicas tem apresentado como resultado melhora nas habilidades perceptuais, cognitivas e motoras (MCINTOSH et al., 2002; NIJBOER et al., 2011).

Kashiwagi et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática que mostrou efeito benéfico da EMT na redução da NEU pós AVC, e necessidade de mais estudos com metodologia criteriosa abordando o uso da ETCC para essa finalidade. A EMT parece apresentar mais ativação da rede neural e maior neuroplasticidade a longo prazo, porém é necessário um equipamento de alto custo, não portátil, que dificulta o uso durante a terapia. A ETCC tem como vantagem menor custo do aparelho, o fato de ser portátil e fácil de usar e manipular. Sendo assim, maiores estudos sobre essa técnica para o tratamento da NEU pós AVC poderá resultar em melhor custo benefício da técnica.

1.1 Revisão de literatura

1.1.1. Base neurofisiológica da negligência espacial unilateral

Os mecanismos subjacentes para entender o déficit na orientação espacial são controversos. A NEU é frequentemente identificada em lesões no lobo parietal direito. Antigamente sua fisiopatologia era atribuída a defeitos nas vias sensoriais ascendentes ao mesencéfalo lateral e à desordem de atenção, além da lesão na via corticolímbica reticular para explicar sua sintomatologia (WATSON et al., 1974).

Watson et al. (1977) avaliou 4 lesões no hemisfério direito em macacos adultos e relatou aumento da resistência ao movimento passivo nas extremidades contralaterais à lesão, além da falta de uso do lado comprometido e orientação espacial geral. Os autores concluíram que lesões no córtex sensorial primário (região parietal direita), induzem ao defeito na orientação espacial e clinicamente resultam em negligência espacial unilateral.

Feinberg et al. (1990) avaliaram uma série de casos envolvendo pacientes com lesão hemisférica unilateral após 3 meses de AVC, dividindo-os em três grupos: 1-Pacientes com negligência e lesão do hemisfério direito; 2-Pacientes sem negligência e lesão do hemisfério direito; 3-Pacientes com negligência e lesão do hemisfério esquerdo, utilizando o Face-Hand Test (dupla estimulação sensorial) em ambos os lados. Obtiveram como resultado, negligência espacial contralateral e ipsilateral nos pacientes com lesões no hemisfério direito, sendo que os mesmos não ocorreram em indivíduos com lesões no hemisfério esquerdo. Seus achados foram importantes para explicar a extinção ipsilateral e a função específica do hemisfério direito em mediar os mecanismos de atenção para ambos os lados no espaço.

A NEU consiste em assimetria espacial exagerada e consistente no processamento de informação espacial devido a lesão cerebral. O espaço negligenciado é geralmente contralateral à lesão cerebral, portanto, após uma lesão no hemisfério direito, o espaço esquerdo é negligenciado (CUBELLI, 2017). Alguns estudos sugerem que o hemisfério contralesional pode se tornar hiperexcitável em resposta à lesão do hemisfério direito (KINSBOURNE et al. 1987; CORBETTA et al., 2011).

Cerca de 43% dos pacientes que sobrevivem a acidentes vasculares cerebrais do hemisfério direito apresentam NEU (VANIER, 1990) e essa condição tem um efeito negativo no prognóstico funcional (LUVIZUTTO et al., 2018; SCRUTINIO et al., 2017). A prevalência geral de comprometimento visuoespacial

logo após o AVC é estimada em 65% (19–92%), de acordo com resultados de uma revisão sistemática recente (TEASELL et al., 2020). É esperada uma recuperação neurológica espontânea da NEU nas primeiras 12 a 14 semanas após o AVC. Posteriormente a esse período é descrito nivelamento e invariação da gravidade da NEU, o que resulta em 40% dos pacientes ainda com sintomas da NEU após 1 ano do evento (NIJBOER; KOLLEN; KWAKKEL, 2013).

1.1.2. Instrumentos de avaliação e diagnóstico

Os instrumentos atualmente conhecidos para avaliação de negligência espacial unilateral são compostos de tarefas que utilizam caneta e papel para cancelamento de alvos ou o toque simultâneo (CAMPBELL, 2005; POSNER et al., 2007). Testes objetivos foram propostos na literatura para avaliar a negligência espacial unilateral:

- 1- Face-Hand Test (FHT), que consiste em promover uma dupla estimulação sensitiva simultânea nos indivíduos (BLAY et al., 1989; REEVES; BELLEN, 1994);
- 2- Tarefas de cancelamento de linhas (ALBERT, 1973; BUTTER, 1992) ou estrelas (HALLIGAN et al., 1989; HALLIGAN et al., 1992) com objetivo de graduar a gravidade da negligência espacial unilateral baseado no número de linhas ou estrelas canceladas;
- 3- Tarefas de bissecção de linhas (SCHENKENBERG et al., 1980; LEE et al., 2004), para observar o desvio da linha média. Os testes objetivos de cancelamento ou bissecção são utilizados de maneira constante no ambiente médico hospitalar, e apresentam alta sensibilidade e especificidade para detectar NEU (AGRELL et al., 1997; FERBER & KARNATH, 2001).
- 4- Azouvi et al. (2003) estruturaram uma escala, Catherine Bergego Scale, baseada em 10 atividades de vida diária, que podem ser alteradas pela NEU. Essa escala avalia o impacto funcional da NEU na vida do paciente e tem sido utilizado frequentemente para mensurar o efeito dos tratamentos utilizados para regressão dos sintomas.
- 5- A Behavioral Inattention Test (BIT), descrita por Cemark et al., 1989 é a avaliação considerada padrão ouro para avaliação e detecção de NEU (HALLIGAN et al., 1989). O teste é composto por 2 tarefas de desenho e cópia

de figuras, 3 tarefas de cancelamento de letras, linhas e estrelas e 1 tarefa de bissecção de linha. A pontuação máxima é 146 e se o paciente pontuar menos de 129 é considerado negligente.

1.1.3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

O início do uso da ETCC como forma de estimulação cerebral não invasiva ocorreu no século XIX. Eduardo Hitzig foi o pioneiro ao testar estimulador cerebral em pacientes com doenças psiquiátricas. Em 1870, houve relatos que a estimulação galvânica em diferentes áreas corticais de cachorro resultavam em respostas distintas no lado contralateral do corpo (PAULY, 2005). Em outros estudos experimentais, também foram relatados que estimulação de correntes elétricas de 0,1-0,5 μA seriam suficientes para produzir alterações na excitabilidade neuronal no córtex de ratos, e se manter por horas após a corrente ser desligada (BINDMAN et al., 1962). A aplicação terapêutica da ETCC iniciou na década de 60, com o uso em pacientes com diagnóstico de depressão, com melhora no estado de alerta, humor e atividade motora, mas estudos seguintes não conseguiram reproduzir seus achados e a técnica acabou ficando em desuso (BINDMAN et al., 1964).

Com o avanço tecnológico e modalidades de diagnóstico mais recentes, Priori et al. (2003) testaram os efeitos da ETCC na excitabilidade cortical em humanos. Juntamente com Nitsche & Paulus (2000), demonstraram que correntes elétricas contínuas de baixa intensidade aplicadas por 10 a 20 minutos no couro cabeludo poderiam ser entregues de forma eficaz ao sistema nervoso central de maneira não invasiva e induzir mudanças na polaridade cortical com benefícios à recuperação motora de pacientes com alterações neurológicas.

1.1.4. Fisiologia da ETCC

A ETCC polariza reversivelmente regiões do cérebro por meio de aplicação tópica de correntes contínuas de baixa intensidade com alteração e modulação do potencial de membrana transneuronal, níveis de excitabilidade e taxas de disparo (HUMMEL; CIHEN, 2006; FREGNI; PASCUAL-LEONI, 2007).

O efeito da ETCC no cérebro varia dependendo da polaridade e da montagem dos eletrodos. A polarização anódica (eletrodo positivo) geralmente aumenta a excitabilidade cortical, enquanto a polarização catódica (eletrodo negativo) tem o efeito oposto (NITSCHKE et al., 2005). Esses efeitos podem persistir por minutos a horas após a estimulação e dependem não apenas da polaridade do

eletrodo, mas também do estado de excitabilidade cerebral (NITSCHKE et al., 2011).

A ETCC anódica (A-ETCC) altera a taxa de neuronal de disparo e aumenta as amplitudes do potencial evocado motor espontâneo gerando um aumento na excitabilidade cortical (BINDMAN et al., 1964; NITSCHKE et al., 2000), esses efeitos podem resistir por minutos a horas após a estimulação. Além disso, aumenta a eficácia sináptica das sinapses corticais motoras repetidamente ativadas por um input sináptico fraco e com isso contribui para o aprendizado e a memória. Dessa forma, a melhora da função motora e aquisição de habilidades de acordo com a área estimulada é frequentemente revelada somente se for associada ao treinamento motor. A objetivo do uso do recurso da estimulação durante o tratamento é que a entrada periférica e central combinadas possam melhorar a plasticidade sináptica e a reaprendizagem de habilidades (SCHLAUG et al., 2008). A estimulação catódica causa geralmente o efeito oposto, no entanto há uma variabilidade em relação a cada paciente.

1.1.5. Uso da ETCC na negligência espacial unilateral

Evidências sugerem que o tratamento da NEU utilizando técnicas top-down (com foco interno, entrada central) e bottom-up (foco externo, entrada periférica) é eficaz para melhorar a percepção visual e aliviar o viés do hemisfério direito após o AVC (AZOUVI et al., 2017), porém, poucos estudos foram desenhados para avaliar o efeito da ETCC na NEU após AVC. Koch et al. (2008) observaram melhora no desempenho no teste de figuras após o uso de ETCC em 12 pacientes com lesão do hemisfério direito e NEU. Song et al. (2009) observaram melhora do desempenho nos testes de bissecção e cancelamento de linhas em 7 pacientes com lesão do lobo parietal direito após 14 dias de ETCC. Lim et al. (2010) após uso de ETCC, 5 dias por semana, durante duas semanas, observaram melhora no desempenho no teste de bissecção de linhas.

Em ensaio clínico randomizado e controlado por Ko et al. (2008), 15 pacientes com diagnóstico de NEU por lesão no lobo parietal direito após AVC foram submetidos à polarização anódica por ETCC na região parietal posterior, resultando em melhora do desempenho para cancelamento de figuras e bissecção de linhas.

Yi, et al. (2016) estudaram o efeito da ETCC em pacientes pós AVC com diagnóstico de NEU e, apesar de amostra relativamente pequena, 10 pacientes em cada grupo: anódica, catódica e sham, 3 semanas de tratamento, identificaram que os sintomas de negligência reduziram após ETCC anódica e catódica, demonstrando que a ETCC induz alterações neuronais.

Em revisão sistemática, os resultados da metanálise de Salazar et al. (2018), demonstraram que ETCC, tanto anódico quanto catódico, em comparação com estimulação simulada ou outra intervenção, pode induzir efeitos positivos na NEU após AVC, quando combinado com outras terapias. Também foi identificada grande variabilidade entre os protocolos o que pode representar um problema na generalização dos resultados. O tempo de sessão variou de 10 a 30 min e o número de sessões variou de 10 a 28. A intensidade da ETCC variou de 1mA a 2mA e houveram protocolos catódicos e anódicos. Em relação ao posicionamento dos eletrodos é descrita a utilização da posição P3, que é localizado sobre o Cortex Parietal Posterior (CPP) esquerdo, para o grupo catódico e posição P4, localizada no CPP direito, para o grupo anódico. Essas posições estão de acordo com o sistema de eletroencefalografia e foram anteriormente demonstrados para abranger o CPP com maior proximidade ao sulco intraparietal (DAMBECK et al., 2006).

Myllius et al. (2012), em revisão sobre o efeito da estimulação cerebral não invasiva na NEU pós AVC relataram que a maioria dos estudos tinha um desenho aberto, sem grupo controle e cegamento.

A revisão atualizada da Cochrane publicada em 2020 (ELSNER et al., 2020) sobre o uso da ETCC pós AVC, demonstra que a maioria das revisões sistemáticas publicadas até o momento têm focado nos efeitos da ETCC nas funções motoras e atividades de vida diária, além disso revela evidência de efeito de ETCC para melhorar a negligência do AVC, consistente com os achados de (FAN et al., 2018).

O uso da ETCC em pacientes com NEU pós-AVC tem sido relatado na literatura na forma catódica para diminuir a excitabilidade do hemisfério contralesional e ou na forma anódica para aumentar a excitabilidade no hemisfério afetado. Estudos preliminares indicam que ETCC anódica do CPP direito (LADAVAS et al., 2015; YI et al., 2016), ETCC catódica do CPP esquerdo (YI et al., 2016) ou ETCC dual (ETCC anódica sobre o CPP direito e ETCC catódica sobre o CPP esquerdo) (SUNWOO et al., 2013), podem melhorar os sintomas de NEU em comparação com sham, particularmente quando associada à reabilitação, incluindo a terapia ocupacional (YI et al., 2016) ou fisioterapia (BANG et al., 2015).

Os resultados da revisão sistemática e metanálise de Salazar et al. (2018) com o objetivo de determinar a efetividade da ETCC na NEU após o AVC demonstraram que ETCC anódica ou catódica, quando combinada com outras terapias, tiveram efeitos positivos sobre a NEU pós AVC agudo ou subagudo em comparação com placebo, além disso, foi identificado que a duração das sessões variou de 10 a 30 min, e seu número, de 10 a 15. As intensidades foram de 1mA ou 2mA com catódica e anódica.

Poucos estudos randomizados multicêntricos duplo-cegos foram publicados até o momento em relação ao efeito da ETCC na NEU pós AVC (KASHIWAGI et al., 2018). Além disso, a grande variabilidade entre os protocolos de ETCC tem sido destacada por revisões sistemáticas e pode representar um problema para a generalização e comparabilidade dos resultados. Embora estudos recentes tenham sugerido que a percepção espacial pode ser melhorada restaurando o equilíbrio da atividade hemisférica através da ETCC, pouco se sabe sobre o impacto desta técnica na incapacidade funcional e qualidade de vida em longo prazo para pacientes com NEU após AVC (SPARING et al., 2009; SUNWOO et al., 2013; SMIT et al., 2015; CHEN et al., 2012).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da fisioterapia após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (A-ETCC) e estimulação catódica transcraniana por corrente contínua (C-ETCC) para melhorar as deficiências visuoespaciais em indivíduos com NEU após AVC isquêmico em hemisfério direito.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar os efeitos da fisioterapia após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (A-ETCC) e estimulação catódica transcraniana por corrente contínua (C-ETCC) para melhorar deficiências funcionais, qualidade de vida, grau de severidade do AVC e nível de dependência funcional em indivíduos com NEU após AVC isquêmico em hemisfério direito.

3. JUSTIFICATIVA

A NEU após AVC pode ser causada por perturbações do equilíbrio da atividade elétrica cerebral em ambos os hemisférios, sendo que na área lesionada há diminuição da excitabilidade cortical, e portanto, têm-se sugerido que a percepção espacial poderia ser melhorada por reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de ETCC. Além disso, a NEU tem sido associada com pior desfecho funcional e maior permanência dos pacientes nos centros de reabilitação, com alto risco de quedas e permanência em cadeira de rodas, diminuindo a qualidade de vida dos indivíduos com NEU quando comparado à pacientes com AVC que não apresentam NEU (GOTTESMAN, 2008; TANAKA, 2010; CHEN, 2012; LUVIZUTTO et al., 2018; SOBRINHO et al., 2018; SALAZAR et al., 2018; BARRETT, BOUKRINA, SALEH, 2019).

Estudos sugerem que a ETCC pode melhorar o desempenho em tarefas que avaliam a orientação espacial após negligência espacial unilateral, tais como, bissecção e cancelamento de linhas, mas não reportam se tais efeitos se estendem a capacidade funcional e a qualidade de vida do paciente. A ETCC parece apresentar melhor custo-benefício entre os procedimentos não invasivos de estimulação cerebral, com resultados significantes na última década. Avaliar o efeito desta ferramenta tem como objetivo auxiliar os profissionais da área da saúde e proporcionar novas alternativas ao tratamento de reabilitação do paciente após AVC com síndrome de NEU.

Trata-se de estudo duplo cego, multicêntrico, randomizado, com grupo de estimulação anódica, catódica e sham (controle). Utiliza para medida de resultado o teste de avaliação considerado padrão ouro para diagnóstico da NEU e considera avaliação de funcionalidade e qualidade, características inéditas em estudos nesse nicho específico.

A hipótese alternativa é que ETCC Anódica e ETCC Catódica tenham benefícios sobre ETCC Sham, e a hipótese nula assume nenhuma diferença entre ETCC Anódica e ETCC Catódica em comparação com ETCC Sham.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo clínico, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em pacientes com síndrome de negligência espacial unilateral após AVC.

O protocolo do ensaio clínico foi publicado no ano 2016 (Luvizutto et al. 2016 – Anexo 1) e está registrado no registro brasileiro de ensaios clínicos (REBEC - RBR-78jvzx, 13 de março de 2016).

4.2 Centros Auxiliares do Estudo

Os centros auxiliares que ficaram responsáveis pela colaboração no recrutamento e aplicação do protocolo participaram de um treinamento realizado pela equipe do centro principal do estudo.

1. Universidade de São Paulo – Campus São Paulo; Responsável: Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto; Colaboração: Recrutamento e aplicação total do protocolo.

2. Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto; Responsável: Prof. Adjunto Dr. Octavio Pontes-Neto e Profa. Dra. Taiza Elaine Grespan dos Santos-Pontelli; Colaboração: Recrutamento e aplicação total do protocolo.

3. Toronto Western Hospital - University Health Network; Responsável: Prof. Dr. Vitor Mendes Pereira; Colaboração: Análise cega dos desfechos e eventos adversos do estudo e suporte metodológico.

4.3 Participantes

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de AVC isquêmico há no mínimo 3 semanas e no máximo 6 meses, com isquemia no lobo parietal direito região têmporo-parietal e/ou parieto-occipital, confirmados por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, com diagnóstico objetivo de negligência espacial unilateral determinado pela pontuação menor de 129 no *Behavioral Inattention Test*, considerado padrão ouro para esse diagnóstico.

Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos com qualquer metal na cavidade craniana, lesões na área de colocação do eletrodo, em uso de marca-passo, com deformidade articular em MMII ou MMSS que limitassem as atividades do paciente, cirurgia prévia no crânio, olhos ou cirurgia descompressiva, uso de medicações que interfiram na excitabilidade cortical, crise epilética, além de instabilidade clínica, comprometimento cognitivo grave, afasia global, distúrbios visuais importantes que limitassem a realização dos testes, diagnóstico de AVC hemorrágico, qualquer outra doença neurológica associada ou possibilidade de gravidez.

Local da coleta dos dados

Os indivíduos foram identificados na Unidade de AVC, Ambulatório de Neurovascular e Setor de Reabilitação e também através da análise de prontuário nos respectivos centros do estudo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Hospital das Clínicas de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

A triagem, as avaliações e os tratamentos foram realizados no Setor de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e nos laboratórios de pesquisa participantes do estudo na Universidade de São Paulo em São Paulo e na Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto.

4.4 Tamanho Amostral

Foi estimado 15 pacientes como tamanho amostral mínimo por grupo, assumindo: amostragem aleatória simples; erro de tipo I e II probabilidades iguais a 0,05 e 0,20, respectivamente; fatores de confundidores; distribuição normal para o resultado "percentual de desvio" com uma linha de base média igual a uma redução de 15% no resultado do grau de desvio da linha média no line bisection (Teste BIT) após o ETCC; uma redução estimada entre 8 e 3% para o grupo simulado; e um coeficiente de variação de 20%.

4.5 Randomização

Após a confirmação da possibilidade de participação do paciente na pesquisa e da realização da TRIAGEM D0 (Anexo 2) foi realizada randomização em três grupos:

Grupo 1 – ETCC anódica em região parietal direita

Grupo 2 – ETCC catódica em região parietal esquerda

Grupo 3 – Controle ETCC modo *sham*

Os indivíduos foram alocados para os grupos, com programa de distribuição aleatória (Software R 4.0.3) gerado por computador próprio utilizando-se gerador de números aleatórios e proporção 1:1:1.

4.6 Cegamento

O acesso ao grupo de tratamento que o paciente pertenceu foi restrito ao pesquisador que fez as estimulações, que não foi o mesmo que fez a fisioterapia e também não foi o avaliador.

4.7 Intervenção

Todos os participantes realizaram um total de 15 sessões, na frequência de 2 vezes por semana, com 20 minutos de ETCC de acordo com o grupo alocado e reabilitação com fisioterapia, com 1 hora de fisioterapia imediatamente após todas as sessões de ETCC, independente do grupo alocado. Todos os pacientes realizaram apenas a fisioterapia proposta no estudo e não estavam em nenhum outro programa de reabilitação.

A ETCC foi aplicada de acordo com a técnica utilizada por Sparing *et al.* (2009), por meio de estimulador de corrente movido à bateria (modelo DC-Stimulator Plus com bateria, o NeuroConn®), utilizando par de eletrodos de superfície de esponja (5cm x 5cm) embebidos em solução salina. Para a aplicação da técnica o paciente foi colocado em uma sala com influências externas mínimas e posicionado na postura sentada, com os braços e o tronco apoiado em uma cadeira. Para estimular os lobos parietais posteriores direito e esquerdo, os eletrodos foram colocados, respectivamente, nas posições P4 e P3, do Sistema Internacional de Eletroencefalografia 10/20. Os eletrodos de referência foram colocados em região supraorbitária contralateral.

Grupos:

Nos grupos A-ETCC e C-ETCC uma corrente constante de 1 mA de intensidade foi aplicada por 20 minutos com base nas diretrizes de segurança (IYER *et al.*, 2005).

- A-ETCC: Para estimulação anódica do lobo parietal posterior direito, foi colocado

o ânodo sobre o ponto P4 (sistema internacional de eletroencefalograma) e o cátodo na área supraorbitária esquerda.

- C-ETCC: Para estimulação catódica do lobo parietal posterior esquerdo, foi colocado o cátodo sobre o ponto P3 (sistema internacional de eletroencefalograma) e o ânodo na área supraorbitária direita.

- Sham: Os eletrodos foram colocados na mesma posição do grupo A-ETCC, com a mesma programação do aparelho por 20 minutos, sendo que a corrente foi entregue por 15 segundos iniciais e desligada em seguida por 19 minutos e 45 segundos, suficiente para simular o recebimento da estimulação.

Fisioterapia

Foi realizada uma hora de fisioterapia após os 20 min de estimulação, independente do grupo que o paciente foi alocado. Os exercícios da fisioterapia foram realizados de acordo com a característica de cada paciente e o protocolo de fisioterapia (Anexo 3). Foram feitos 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. Durante os exercícios foram utilizadas referências sensoriais e visuais a esquerda, movimentação cefálica para a esquerda, desvio ocular para a esquerda e fixação ocular em objetos;

4.8 Triagem e Desfechos

4.8.1 TRIAGEM – D0 (Anexo 2)

Os indivíduos com diagnóstico de AVC com lesão do hemisfério direito confirmado por tomografia ou ressonância magnética, foram identificados na Unidade de AVC, Ambulatório de Neurovascular e Setor de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Centro principal do estudo) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, USP – SP e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – RP (Centros auxiliares do estudo) e convidados a participar da pesquisa. Ao demonstrar interesse em participar foi agendado um dia para a realização da triagem (TRIAGEM D0 – Anexo 2) que é composta pelos seguintes itens:

Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foram feitos os

devidos esclarecimentos em relação ao estudo e o paciente, familiar ou responsável ao concordar com a participação assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4).

Identificação de dados pessoais e demográficos: Realizada coleta dos dados através de entrevista com o participante/responsável e/ou análise de prontuário.

Identificação de dados clínicos: Realizada coleta dos dados através de entrevista com o participante/responsável e análise de prontuário.

Aplicação do Questionário de Dominância de Edinburg: Questionário utilizado para avaliar a dominância, direita ou esquerda, de uma pessoa nas atividades cotidianas, às vezes referidas como lateralização. O indivíduo foi questionado em relação a qual mão ele utilizaria para realizar cada tarefa antes do evento do AVC e é pontuado 1 ponto para cada escolha (direita ou esquerda). Foram calculados os pontos e determinado o quociente de lateralidade (OLDFIELD, 1971). Validado no Brasil por Santos et al. (2015). Esse teste foi utilizado para caracterização da amostra.

Avaliação Neurológica: Realizada coleta dos dados (Anexo 2) através de entrevista com o participante/responsável e análise de prontuário.

Aplicação da Escala de *Behavioral Inattention Test* (BIT):

O objetivo da Escala de BIT (CERMAK, 1989) é identificar e diagnosticar o paciente com NEU. A BIT apresenta 9 subtestes comportamentais e 6 subtestes convencionais. Para nossa avaliação foram utilizados os subtestes convencionais, os quais são medidas básicas de negligência que utilizam de papel e lápis, para cópia/desenho de figura. A administração do teste ocorreu em uma sala silenciosa com o indivíduo sentado em uma mesa e o examinador em frente ao paciente. A pontuação máxima e que determina melhor desempenho do indivíduo no teste é 146 pontos e a nota de corte para ser considerada NEU é 129 pontos. Não é dado limite de tempo para a finalização do teste e todos os testes foram colocados diretamente na frente do paciente, são eles:

- 1. Tarefa de cancelamento de linhas:** Os indivíduos são apresentados a uma única folha de papel com 41 linhas desenhadas, em diferentes orientações, 18 linhas em cada lado (direito e esquerdo) e 5 na linha média, e solicitado que o indivíduo cruze/risque todas as linhas da folha. Quando

o indivíduo terminar o teste, o examinador pergunta: “*Todas as linhas foram cruzadas?*” Se o indivíduo confirmar, o teste é encerrado. O grau de negligência é avaliado pela proporção de linhas omitidas em relação ao número total de linhas e para pontuação é considerado o número de linhas riscadas. Não são consideradas as 5 linhas do centro. A pontuação máxima do teste é 36.

- 2. Tarefa de cancelamento de letras:** Para o teste os indivíduos são apresentados a uma única folha de papel com fileiras de letras maiúsculas e solicitados a marcar todas as letras R e E. Há 40 letras R e E ao todo e para pontuação é considerada quantas letras R e E foram marcadas. A pontuação máxima do teste é 40.
- 3. Tarefa de cancelamento de estrelas:** Os indivíduos são apresentados a uma única folha de papel composta estrelas grandes, letras e palavras intercaladas aleatoriamente com estrelas menores. Solicitado a localizar e riscar (cancelar) somente as estrelas menores, no teste há um total de 56 estrelas menores. Para demonstrar deve ser riscada pelo avaliador 2 estrelas e essas devem ser desconsideradas na pontuação e portanto, o total de estrelas a serem riscadas e a pontuação máxima do teste é 54.
- 4. Tarefa de bissecção de linhas:** Para o teste, os indivíduos são apresentados a uma única folha de papel com 3 linhas horizontais desenhadas e é solicitado que o indivíduo risque cada linha ao meio. Após finalizado o teste, é determinado o valor em milímetro da porção riscada em relação ao meio. Para cada linha riscada ao meio o paciente pontua 3 pontos, se riscar $\frac{3}{4}$ para esquerda ou direita 2 pontos, se riscar além dos $\frac{3}{4}$ 1 ponto e se riscar fora da linha 0 pontos. Pontuação máxima do teste 9 pontos.
- 5. Tarefa de copiar figuras e formas:** O teste é composto por duas partes. Na parte A é apresentado ao indivíduo uma folha com desenho de uma estrela, um cubo e um pirulito arranjados verticalmente do lado esquerdo da folha. É solicitado para que o indivíduo copie cada desenho do lado direito da folha. É pontuado um ponto para cada figura copiada e é considerado fracasso quando faltar algum componente importante da figura. Pontuação máxima do teste: 3 pontos.

Na parte B é apresentada ao indivíduo uma folha com um grupo de simples formas geométricas e é solicitado que as copiem para uma folha separada. Pontuado um

ponto somente se o indivíduo copiar todas as formas completas. Pontuação total do teste: 1 ponto.

- 6. Representação da Figura:** É entregue ao indivíduo uma folha em branco e solicitado a desenhar um relógio, o rosto de um homem e uma borboleta. Pontuado um ponto para cada desenho completo e a pontuação máxima do teste é 3 pontos.

Em todos os testes de NEU, o examinador coloca a folha do exame em frente ao paciente com distância de 60 cm da glabella ao centro do papel (KELLER et al., 2005). Todos os indivíduos são avaliados por meio destes testes para confirmação diagnóstica de NEU.

Escala Hospitalar para Ansiedade e Depressão (HAD): A HAD foi originalmente desenvolvida por Zigmond e Snaith (1983) e é usada para determinar os níveis de ansiedade e depressão que um paciente está experimentando, sendo composto por 14 itens. Sete dos itens referem-se à ansiedade e sete referem-se à depressão. Cada item do questionário é classificado de 0 a 3, o que significa que uma pessoa pode marcar entre 0 e 21 para ansiedade ou depressão (BOTEGA et al., 1995). O paciente pode ser considerado ansioso ou deprimido se pontuar ≥ 9 para as questões respectivas. A HAD foi utilizada para caracterização da amostra.

Identificação dos Critérios de Inclusão e Exclusão: É assinalado o check-list com objetivo de confirmar possibilidade de inclusão do indivíduo na pesquisa.

4.8.2. AVALIAÇÃO

- AVALIAÇÃO INICIAL- D1 (Anexo 5)

Após a randomização e antes da primeira sessão de tratamento foi aplicada a avaliação inicial (Avaliação D1 – Anexo 5) que é composta dos seguintes itens:

Mini exame do estado mental (MEEM): Este instrumento é utilizado para rastrear a função cognitiva e fornece medidas de orientação, registro (memória imediata), memória de curto prazo (mas não memória de longo prazo), bem como o funcionamento da linguagem. Pontuações de 25-30 em 30 são consideradas normais. O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) classifica 21-24 como comprometimento leve, 10-20 como

comprometimento moderado e <10 como comprometimento grave (BERTOLUCCI et al., 1994). O MEEM é usado neste estudo para caracterização da amostra.

Escala de Catherine Bergego (CBS): Tem como objetivo mensurar o quanto a NEU interfere nas tarefas do cotidiano. A escala é dividida em 10 atividades com pontuação de 0 a 3 cada. A pontuação máxima da escala é 30 e indica grau severo de impacto da NEU sobre a funcionalidade (AZOUVI et al., 2003). Validada para uso no Brasil por Marques et al. (2019).

Questionário de Anosognosia para Hemiplégicos: Questionário aplicado com o objetivo de identificar a consciência do paciente em relação aos seus déficits motores, visuais e cognitivos. São realizadas questionamentos para o paciente em relação aos seus déficits e dificuldade. É identificado se o paciente é capaz de identificar seus déficits. A pontuação da escala vai de 0, quando o paciente identifica seus déficits sem auxílio, a 3, quando não reconhece seus déficits (STARKSTEIN et al., 1992). Utilizado como caracterização da amostra.

Scale for Contraversive Pushing (SCP): Tem como objetivo avaliar a simetria da postura espontânea, enquanto sentado e em posição ortostática; extensão dos membros superior e/ou inferior com a superfície de contato, enquanto sentado e em posição ortostática; e resistência à correção passiva da postura, enquanto sentado e em posição ortostática. A escala é dividida em 3 itens e cada um pontua de 0 a 2. A pontuação máxima da escala é 6. Para receber diagnóstico de Síndrome de Pusher o paciente deve pontuar pelo menos 1 ponto em cada item (BACCINI et al., 2006). Utilizado como caracterização da amostra.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Teste aplicado com o objetivo de identificar a gravidade do AVC, avaliar e acompanhar os déficits neurológicos. A escala é composta por 11 itens do exame neurológico que são comumente afetados pelo AVC. Foi desenvolvida para ser aplicada rapidamente (5 – 8 minutos), no contexto do tratamento de pacientes com AVC agudo. A NIHSS pode ter sua pontuação variando de 0 a 42, sendo que quanto maior a pontuação maior o déficit neurológico (CINCURA et al., 2009).

Escala modificada de Rankin (mRS): Tem como objetivo avaliar o grau de independência e determina se o paciente consegue ter auto-cuidado durante as atividades de vida diária (CINCURA et al., 2009). A escala é ordinal de 0 a 6, sendo que quanto maior, pior a capacidade funcional.

Índice de Barthel (IB): Tem como objetivo mensurar a independência funcional e autonomia do indivíduo em 10 atividades: alimentação, banho, cuidado pessoal, capacidade de vestir-se, ritmo intestinal, ritmo urinário, uso do banheiro, transferências, mobilidade e subir escadas. A pontuação máxima é de 100 e indica maior grau de autonomia (MAHONEY & BARTHEL, 1965; CINCURA et al., 2009).

Medida de independência funcional (MIF): Tem como objetivo mensurar a independência funcional e autonomia do indivíduo em 6 domínios (auto-cuidado, controle de esfíncteres, mobilidade, locomoção, comunicação e cognição social), variando de 18 a 126, sendo que quanto maior a pontuação, melhor a autonomia e independência (KEITH et al., 1987). Validada par auso no Brasil por Riberto et al. (2004).

Questionário de qualidade de vida (EQ-5D): será utilizado o *The European (5D) Quality of life Scale* (Euroquol – 5D) para avaliar o impacto do AVC na qualidade de vida dos indivíduos por meio de 5 domínios estruturados em mobilidade, cuidado pessoal, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, variando de 0 a 10, sendo que quanto maior o valor, pior a percepção de qualidade de vida. Ao final do teste, o paciente deverá assinalar seu estado de saúde em uma escala ordinal de 0 a 100, sendo que quanto mais próximo do 0, pior o seu estado de saúde, e quanto mais próximo do 100, melhor (PINTO et al., 2011).

4.8.3 DESFECHOS

A avaliação dos desfechos foi igualmente realizada no oitavo dia de sessão (Avaliação D8 – Anexo 6) e no último dia de sessão (Avaliação D15 – Anexo 6) e é composta por: Escala de BIT, CBS, NIHSS, mRS, Escala de Barthel, MIF e EQ-5D.

Primário

Grau de negligência espacial unilateral através da avaliação das deficiências visuespaciais por meio da Escala de BIT.

Grau de implicação da NEU na funcionalidade pela Escala de *Catherine*

Bergego.

Secundários

Grau de incapacidade funcional e autonomia, avaliados pela MIF e IB, e qualidade de vida, avaliada pela EQ 5D.

Grau da severidade do AVC através do teste NIHSS.

Nível de dependência funcional avaliado pela mRS.

Confundidores

Identificação e conscientização do paciente em relação aos seus déficits através do Questionário de Anosognosia para Hemiplégicos.

Presença de Síndrome de Pusher pela SCP.

Efeitos adversos

Foram reportados todos efeitos adversos durante o período do estudo através do questionário abaixo.

Tabela 1. Questionário de efeitos adversos

Sessão	Data	
Você sentiu alguma das reações abaixo?	Classifique o que você sentiu de 0 a 3: 0- Ausente 1- Pequeno 2- Moderado 3- Muito	Se houve alguma reação, você acha que foi devido ao tratamento? 0- Não 1- Dificilmente 2- Possivelmente 3- Provavelmente 4- Com certeza
Dor de Cabeça		
Dor no Pescoço		
Dor no couro cabeludo		
Queimaduras		
Formigamento		
Sonolencia		
Dificuldade de concentração		
Mudanças agudas no humor		
Tonturas		
Alterações auditivas		
Crise de epilepsia		
Perda de consciência		
Outras:		

4.8 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de

Medicina de Botucatu e aprovado segundo parecer de número 1.011.817 (Anexo 7). A aprovação do comitê de ética dos centros auxiliares do estudo se encontram em Anexo (Anexo 7).

4.9 Análise Estatística

Foi realizada análise estatística descritiva. Os dados contínuos são mostrados como médias e desvios padrão. Os dados categóricos são mostrados como frequências.

O modelo de análise de dados assume que as taxas de evolução dos pacientes em relação aos desfechos primários e secundários são afetadas quando expostos a A-ETCC e C-ETCC, considerando potenciais variáveis de confusão.

Para garantir a parcimônia, a seleção das potenciais variáveis de confusão a serem inseridas no modelo estatístico foi realizada inicialmente pelos testes de Kruskal-Wallis, qui-quadrado ou exato de Fisher, observando seus pressupostos teóricos. Além do critério estatístico, as variáveis de confusão foram selecionadas com base em evidências clínicas. Nesse sentido, os escores do BIT e da Escala de Catherine Bergego (CBS) obtidos no início do estudo foram considerados variáveis de confusão com base em evidências clínicas, apesar da ausência de significância estatística.

O modelo de regressão linear com resposta normal e função de vínculo de identidade foi ajustado para explicar as taxas de evolução dos escores BIT, CBS, NIHSS, mRS, IB, MIF e EQ-5D em função da simulação, A-ETCC e C-ETCC, ajustados pelos escores BIT e CBS obtidos no início do estudo.

Os ajustes do modelo foram avaliados usando resíduos do modelo que permitiram verificar as suposições de normalidade e homogeneidade. A análise diagnóstica dos modelos foi realizada por meio de pontos de alavancagem, distância de Cook e fatores de inflação da variância para cada variável independente no componente determinístico do modelo, valores absolutos de DFBeta e DFFit, além da razão de covariância. Nenhuma dessas medidas revelou falha nos pressupostos teóricos dos modelos ajustados. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando IBM SPSS Statistics para Windows / Macintosh, versão 24.0; (IBM® Corp., Armonk, NY, EUA).

5. RESULTADOS

O recrutamento e a inclusão dos pacientes se iniciou em abril de 2017 e foi concluída em junho de 2020, quando foi dado início a análise estatística. Foram incluídos e randomizados 51 pacientes, desses, 5 pacientes foram excluídos após serem randomizados e iniciado o protocolo. O centro principal do estudo incluiu no total 49 e o centro 2 incluiu 2 pacientes. O centro 1 não efetivou nenhuma inclusão.

A descrição específica e detalhada do recrutamento e dos desafios encontrados na realização do protocolo e no recrutamento dos pacientes do nosso estudo clínico se encontra no Artigo 1, incluído logo abaixo, cujo objetivo foi descrever o recrutamento e identificar as características e principais barreiras à participação do paciente em um protocolo de pesquisa clínica realizado em um país em desenvolvimento.

O artigo 1 foi escrito quando havíamos incluído no total 49 pacientes e o estudo ainda não havia sido finalizado totalmente. Após a escrita desse artigo ainda foram incluídos mais 2 pacientes.

Artigo 1:

Lessons of a multicenter non-invasive brain stimulation trial in patients with unilateral spatial neglect after stroke to improve healthcare in developing country

Background: There is a high demand for stroke rehabilitation in the Brazilian public health system, but most studies that addressed rehabilitation for unilateral spatial neglect (USN) after stroke have been performed in high-income countries. Therefore, the aim of this study was to analyze the USN patient recruitment in a multicenter non-invasive brain stimulation clinical trial performed in Brazil and provide study design recommendations for future studies. **Methods:** We evaluated reasons for exclusion of patients in a multicenter, randomized, double-blinded clinical trial of rehabilitation of USN patients after stroke. A descriptive statistical analysis was performed. **Results:** Only 173 of 1956 potential neglect patients (8.8%) passed initial screening. After screening evaluation, 87/173 patients (50.3%) were excluded for clinical reasons. Cognitive impairment led to exclusion of 21/87 patients (24.1%). Low socioeconomic status led to exclusion of 37/173 patients (21.4%). Difficulty in transportation to access treatment was the most common reason (16/37 patients, 43.3%). **Conclusions:** The analyzed Brazilian institutions have potential for conducting studies in USN. Recruitment of stroke survivors with USN was restricted by the study design and limited financial support. Cognitive impairment, presence of stent or craniectomy and lack of transportation was the most common barriers to participate in a multicenter non-invasive brain stimulation trial in patients with unilateral spatial neglect after stroke.

Key words: stroke; unilateral spatial neglect; transcranial direct current stimulation; rehabilitation; clinical trial.

Clinical trial registration URL: Current Controlled Trials, RBR-9bjttc - Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec), [REBEC - RBR-78jvzx](#), registered on March 13th, 2016.

Introduction

Stroke is the second leading cause of death and disability worldwide, mainly in low- and middle-income countries [1,2]. After a stroke, patients can develop

sensory impairments which affect the ability to direct their attention to visual, auditory or tactile stimuli. Since different types of neglect can occur, several terms are used in clinical practice, such as unilateral spatial neglect (USN), motor neglect, hemineglect, and inattention [3].

USN designates a consistent, exaggerated spatial asymmetry in processing information in bodily and/or extrabodily space due to an acquired cerebral lesion, more frequently associated with right hemisphere strokes [4-6]. About 43% of post-stroke patients with right hemisphere lesions present with USN [7-10], leading to negative impacts in functional capacity, social participation and quality of life [11-13].

Many individuals with USN after stroke have major functional disabilities as well as decreased rates of adherence to rehabilitation programs and independence in self-care skill [14,15]. In the light of these functional implications, it is not surprising that rehabilitation using non-invasive brain stimulation of USN is an important topic in stroke rehabilitation research. However, until now, trials have been limited by small samples, insufficient methodological quality, and have been performed in high-income countries with better infrastructure and funding [16-18]. The results from these trials are often not applicable in low- and middle-income countries due to economic, social and cultural differences.

The development of rehabilitation strategies that are more cost-effective and accessible to the entire population has been a major objective of research related to the rehabilitation of post-stroke patients in low and middle-income countries. Based on this premise, it is essential to develop clinical studies with feasibility strategies in developing countries, so that evidence-based services can be structured to take into account personal, social, and demographic characteristics of this population. Clinical study protocols should be developed to identify and understand the difficulties in recruitment and reasons for participant exclusion process in low and middle-income countries. Therefore, this study aimed to identify the characteristics and main barriers to patient participation in a research protocol performed in a developing country.

Methods

We prospectively evaluated reasons for exclusion of patients in a multicenter, randomized, double-blinded clinical trial performed at the São Paulo State University/Botucatu Medical School, University of São Paulo/Ribeirão Preto Medical School, and University of São Paulo Medical School. In this trial, patients with USN after stroke were randomized into three groups of treatment: anodal

transcranial direct current stimulation (tDCS) of the ipsilesional somatosensory cortex, cathodal tDCS of the somatosensory cortex, or sham tDCS associated with 15 sessions of physical therapy. The study protocol has been published elsewhere [19], and the study was approved by an ethics committee and/or follows the tenants of the Declaration of Helsinki.

The trial was performed in three hospitals in different cities in southern Brazil. The main center for the trial (Center 1) has 490 beds including a 10-bed stroke unit. Clinics Hospital/São Paulo University Medical School (Center 2), the largest hospital in South America, has 2200 beds and a stroke unit with 10 beds. Ribeirão Preto Medical School (Center 3) has 922 hospital beds and a stroke unit with 10 beds. A researcher from the University of Toronto (Center 4) was responsible for monitoring adverse events in the trial.

Patients admitted to the Neurology Emergency Room, stroke unit or neurovascular clinic were screened from February 2017 to June 2020 by evaluation of medical files and interviews about their clinical conditions. Inclusion and exclusion criteria are described in the table 1.

Table 1. ELETRON Trial Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none">- Stroke diagnosis at least 3 weeks and at most 6 months, with ischemia in the right hemisphere confirmed by computed tomography or magnetic resonance imaging- Both sexes- Age over 18 years	<ul style="list-style-type: none">- Presence of metal in the cranial cavity (stent, clip)- Lesions in the electrode placement area- BIT > 129- Previous surgery on the skull, eyes or craniectomy- Epileptic crisis- Clinical instability- Severe cognitive impairment- Global aphasia- Visual impairments- Other associated neurological diseases- Possibility of pregnancy- Amputation of lower limbs or upper limbs- Disabling pain- Lack of interest in participating in the study- Difficulty with transportation to access the treatment site- Social or economic difficulty- Difficulty in establishing telephonic contact with patient or caregiver- Failure to attend scheduled evaluation

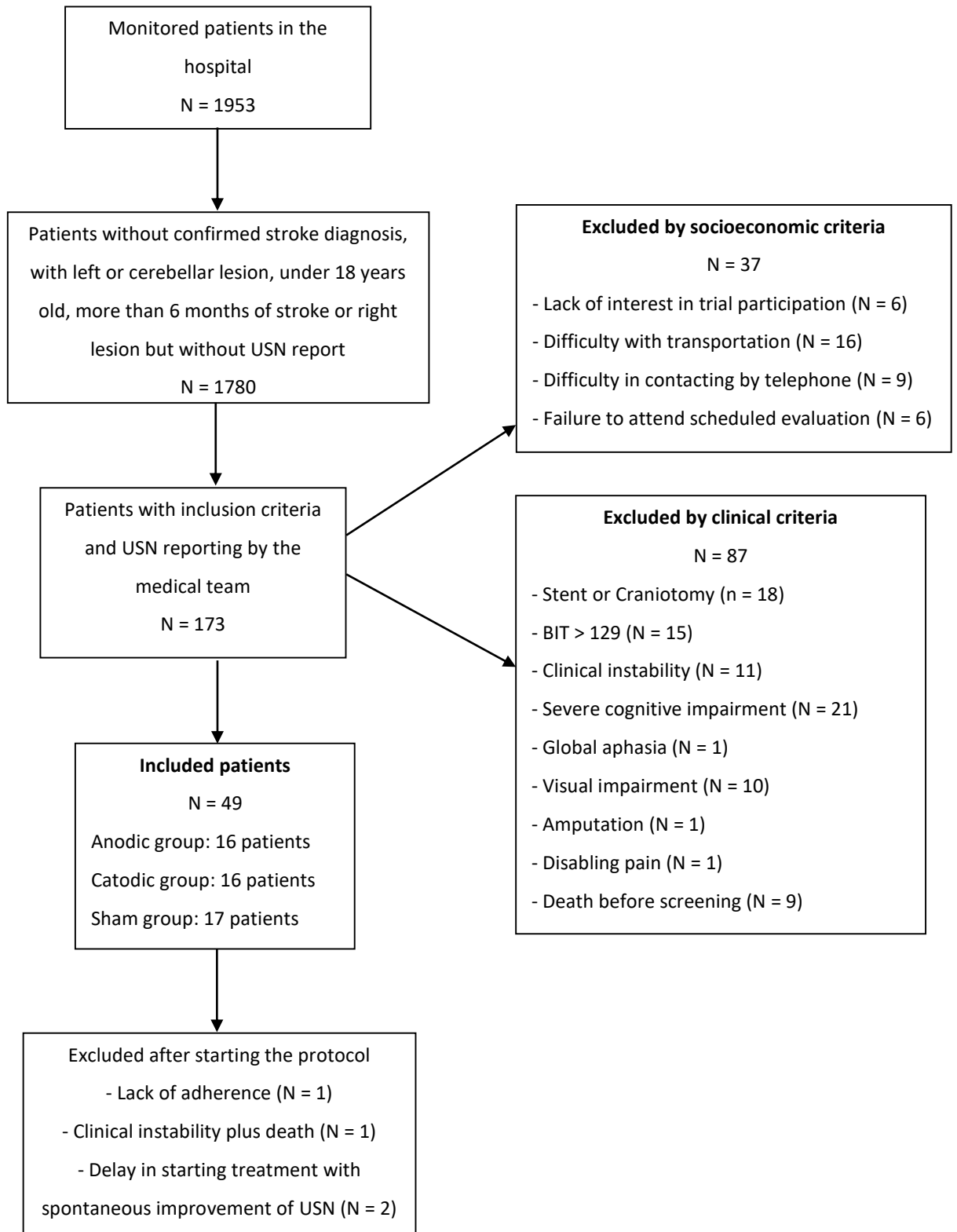
Legends: BIT: Behavior Inattention Test

If the inclusion and exclusion criteria were fulfilled, patients were contacted by phone after hospital discharge, to schedule an evaluation to confirm eligibility. After inclusion, three evaluations were performed, one at the beginning, another in the middle (8 sessions) and another at the end of the protocol (15 sessions). The patient had to attend the rehabilitation center 16 times during the trial. The discontinuation of the study was performed in the presence of significant adverse events, death, clinical instability, three consecutive absences or non-adaptation of the patient to the protocol. Descriptive statistical analysis was performed. Continuous data are shown as means and standard deviations. Categorical data are shown as frequencies.

Results

The trial's flowchart is shown in Figure 1. A total of 1953 subjects were recruited for our study. A total of 1780 did not meet inclusion criteria and 173 (8.8%) passed initial screening. A total of 129 (74.6%) patients were excluded, 49 included in the protocol, and 45 completed the trial.

Figure 1. ELETRON Trial's flowchart



Recruitment of the study by Centers 1, 2 and 3 is shown in table 2. Reasons for exclusion in each center are shown in table 3.

Table 2. Recruitment carried out by Centers 1, 2 and 3

CENTER	RP	S	IC	EC	IP	EP
1	38 months	1033	143	96	47	4
2	12 months	336	16	15	0	0
3	12 months	584	14	12	2	0

RP: recruitment period; S: screening patients evaluated; IC: patients with inclusion criteria; EC: patients with exclusion criteria; IP: included patients; EP: excluded patients after inclusion in protocol

Table 3. Reasons for exclusion of patients recruited at Centers 1, 2 and 3

EXCLUSION CRITERIA	CENTER 1	CENTER 2	CENTER 3	TOTAL	%
CLINICAL CRITERIA					
SEVERE COGNITIVE IMPAIRMENT, DECREASED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	17	0	4	21	16.9
STENT OR CRANIECTOMY	18	0	0	18	14.5
BIT > 129	15	0	0	15	12.0
CLINICAL INSTABILITY	7	0	4	11	8.8
VISUAL IMPAIRMENT	9	1	0	10	8.0
DEATH BEFORE SCREENING	9	0	0	9	7.2
DISABLING PAIN	0	0	1	1	0.8
AMPUTATION	1	0	0	1	0.8
APHASIA	1	0	0	1	0.8
SOCIOECONOMIC CRITERIA					
DIFFICULTY WITH TRANSPORTATION	8	5	3	16	12.9
DIFFICULTY IN CONTACTING BY PHONE	5	3	1	9	7.2
LACK OF INTEREST	2	1	3	6	4.8
FAILURE TO ATTEND SCHEDULED EVALUATION.	4	2	0	6	4.8

Legends: BIT: Behavior Inattention Test

After screening, 50.3% of 173 patients were excluded of clinical reasons and 21.4%, for socioeconomic reasons. The main clinical reasons for exclusion factors were cognitive impairments (n = 21, 24.1%), presence of stent or craniectomy surgery (n = 18, 20.7%), spontaneous improvement of USN between hospital discharge and screening (n = 15, 17.2%), and clinical instability (n = 11, 12.6%).

Other less frequent factors were global aphasia, visual disturbances, amputations and deaths after hospital discharge.

Among socioeconomic factors, the most common reasons were: difficulty with transportation to access the hospital (n = 16; 43.3%), difficulty in establishing contact by phone with patient and caregiver (n = 9; 24.3%). In addition, there was a lack of interest in participating in the study (n = 6; 16.2%) and failure to attend scheduled evaluation (n = 6; 16.2%).

After inclusion in the protocol, four patients were excluded (1 due to difficulty in adhering to treatment; 1 clinical instability; and 2 had spontaneous improvement of USN).

Discussion

In this study, we observed that the main barriers to participation in a randomized clinical trial of non-invasive brain stimulation to treat neglect in a developing country were clinical barriers, such as spontaneous USN recovery between the hospital discharge and start of the trial, clinical instability, significant cognitive changes, and limitations for tDCS applications. In addition, social barriers were identified as a considerable proportion of patients had socioeconomic problems related to difficulty with transportation, lack of caregivers to accompany them to sessions, lack of contact by telephone, low interest in participating in the research, or failure to attend scheduled evaluation.

Difficulties in identifying the neurological recovery phase and standardization of terminology are frequently reported in clinical trials of rehabilitation in stroke patients [20]. The low prevalence of USN should be considered [7], given that it is a condition that is underdiagnosed [21] and causes greater dependency and poor functionality [11-13]. These characteristics of USN lead to difficulties for the patient to access the rehabilitation center. Yet, several patients have spontaneous improvement of USN before trial screening. Farnè et al. (2004) observed that spatial attention deficits partially improve during the acute phase of stroke in less than half the USN patients [22]. In the other hand, clinical instability and significant cognitive changes were frequently observed in these patients before the trial enrollment. USNs are frequently associated with structural damage in a dorsal frontoparietal network which controls spatial attention with important limitations in cognitive function [23]. These sequelae limited the scale application and trial participation in several participants.

Ko et al. (2008) in a double-blind, crossover, sham-controlled experiment

evaluated the effects of anodal tDCS over the right parietal cortex on USN patients after stroke. Subjects who had metal in the cranial cavity or calvarium or skin lesions in the area of electrode, patients who had uncontrolled medical problems and severe cognitive impairments were excluded [24]. Sunwoo et al. (2013) in a clinical trial evaluated the effects of dual and single-mode tDCS over the bilateral parietal cortex on USN in stroke patients. The authors excluded patients who had metallic implants in the cranial cavity, a skull defect, a history of seizure, uncontrolled medical problems, and severe cognitive impairment [25]. In both studies [24-25], there was the same ELETRON Trial's exclusion criteria, but they did not report the number of excluded patients.

An additional barrier found in this trial were factors that interfered with the safe application of tDCS: the presence of a metallic implant in the cephalic region, decompressive craniectomy, injury in the electrode placement area, and epilepsy. USN is frequently observed in patients with severe stroke lesions that commonly progress to decompressive craniectomy and clinical instability.

Our study also demonstrated important socioeconomic barriers, such as difficulty with transportation and the absence of caregivers to accompany the patients to tDCS and physical therapy sessions. Other studies have also shown that there are barriers to a rehabilitation trial in developing countries, such as stroke recurrence, chronic uncontrolled diseases, social difficulties, and access to rehabilitation services [26]. Scianni et al. (2012) also observed that lack of transport was the most common barrier to participate in and attend training sessions in a rehabilitation stroke clinical trial in Brazil [27]. Bernhardt et al. (2017) [20] reported that the recruitment of developing countries is lower due to the socioeconomic impact when compared to developed countries. In addition, the failure to attend scheduled evaluation and lack of interest to the trial participation and adherence to treatment negatively impacted the study protocol. Health in developing countries is not considered a priority, as the patient and caregiver often do not recognize the importance of rehabilitation due to the lack of an adequate support network for health information [28].

We observed that both clinical and socioeconomic factors discriminated as barriers to rehabilitation trial participation in the developing countries are modifiable. This study is of great relevance, as these barriers must be considered during the methodological planning of a neurorehabilitation trial in developing countries. It is guided by our findings, which should always choose to include patients with USN in the first three months, as it would increase the rate of patients included and reduce the effect of USN spontaneous recovery.

Conclusion

Recruitment of stroke survivors with USN was restricted by the study design and limited financial support. Cognitive impairment, presence of stent or craniectomy and lack of transportation was the most common barriers to participate in a multicenter non-invasive brain stimulation trial in patients with unilateral spatial neglect after stroke.

Disclosure Statement: The authors do not have any conflicts of interest.

Funding statement: The São Paulo Research Foundation, FAPESP (2015/14231-0); National Council for Scientific and Technological Development, CNPq (423924/2016-8).

References

1. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol.* 2009;8:345–354.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8:355–369.
3. Bailey MJ, Riddoch MJ. Hemineglect in stroke patients. Part 2. Rehabilitation techniques and strategies: a summary of recent studies. *Physical Therapy Reviews.* 199;4:77–85.
4. Benson DF, Segarra J, Albert ML. Visual agnosia-prosopagnosia a clinicopathologic correlation. *Arch Neurol.* 1974;30:307–310.
5. Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurol.* 1973;23:658–664.
6. Cubelli, R. Definition: Spatial neglect. *Cortex.* 2017;92,320–321.
7. Vanier M, Gauthier L, Lambert J, Pepin EP, Robillard A, Dubouloz CJ, et al. Evaluation of left visuospatial neglect: norms and discrimination power of two tests. *Neuropsychology.* 1990;4:87–96.
8. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Berger K, Steinmetz H, Neumann Haefelin T; Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *Lancet.* 2005;366:392–393.

9. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchook AD, Stead L, Heilman KM, et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol*. 2013;9:97–102.
10. Portegies MLP, Selwaness M, Hofman A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Arfan Ikram M. Left-sided strokes are more often recognized than right-sided strokes the Rotterdam Study. *Stroke*. 2015;46:252–254.
11. Scrutinio D, Lanzillo B, Guida P, Mastropasqua F, Monitillo V, Pusineri M, et al. Development and validation of a predictive model for functional outcome after stroke rehabilitation: the Maugeri model. *Stroke*. 2017;48: 3308–3315.
12. Luvizutto GJ, Moliga AF, Rizzatti GRS, Fogaroli MO, Moura Neto E, Nunes HRC, Resende LAL, Bazan R. Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics*. 2018;73,e131.
13. 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*. 2018;35:199–203.
14. Yao M, Chen J, Jing J, Sheng H, Tan X, Jin J. Defining the rehabilitation adherence curve and adherence phases of stroke patients: an observational study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1435–1441.
15. Neistadt ME. The relationship between constructional and meal preparation skills. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1993;74,144–146.
16. Buxbaum LJ, Ferraro MK, Veramonti T, Farne A, Whyte J, Ladavas E, Coslett H B. Hemispacial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*. 2004;62,749–756.
17. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *Stroke*. 2016;47(6):e98–e169.
18. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011;377:1693-1702.
19. Luvizutto GJ, Rizzatti GR, Fogaroli MO, et al. Treatment of unilateral spatial neglect after stroke using transcranial direct current stimulation (ELETRON trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:479.
20. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Cramer SC. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *International Journal of Stroke*. 2017;12,444–450.

21. Puig-Pijoan A, Giralt-Steinhauer E , Zabalza de Torres A. Underdiagnosis of Unilateral Spatial Neglect in stroke unit. *Acta Neurol Scand.* 2018;138:441–446.
22. Farnè A, Buxbaum LJ , Ferraro H , Frassinetti F , Whyte J , Veramonti T , V Angeli , Coslett HB , Ladavas E. Patterns of spontaneous recovery of neglect and associated disorders in acute right brain-damaged patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1401–1410.
23. Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:569–599.
24. Ko MH, Han SH, Park SH, Seo JH, Kim YH. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neurosci Lett.* 2008;448(2):171-174
25. Sunwoo H, Kim YH, Chang WH, Noh S, Kim EJ, Ko MH. Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect. *Neurosci Lett.* 2013;554:94-98.
26. Anjos SM , Cohen LG , Sterr A , de Andrade KN , Conforto A. Translational neurorehabilitation research in the third world: what barriers to trial participation can teach us. *Stroke.* 2014;45:1495–1497.
27. Scianni A, Teixeira-Salmela LF, Ada L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(1):40-45.
28. O'Donnell O. Access to health care in developing countries: breaking down demand side barriers. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23:2820–2834

O Artigo 2, incluído abaixo, apresenta os principais dados e achados do ELETRON Trial e teve como objetivo avaliar os efeitos da fisioterapia após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (A-ETCC) e estimulação catódica transcraniana por corrente contínua (C-ETCC) para melhorar as deficiências visuoespaciais e funcionais em indivíduos com NEU após AVC isquêmico em hemisfério direito. Nesse artigo encontra-se o flowchart final do estudo, a análise descritiva dos dados e a análise estatística dos desfechos.

Artigo 2:

Transcranial direct current stimulation vs sham stimulation combined with physical therapy to treat unilateral spatial neglect after subacute ischemic stroke (ELETRON trial): a multicenter randomized clinical trial

Short title: Brain stimulation to treat unilateral spatial neglect after stroke

Key Points Question: Brain stimulation (anodal transcranial direct current stimulation [A-tDCS] and cathodal direct current stimulation [C-tDCS]) associated with physical therapy is effective and safety to improve neglect symptoms in individuals with unilateral spatial neglect (USN) in subacute phase of stroke?

Findings: This multicentric randomized clinical trial tested A-tDCS and C-tDCS associated with physical therapy among 51 subacute stroke patients with USN who received 7,5 weeks of physical therapy coupled with either A-tDCS, C-tDCS or sham tDCS. There is a magnitude of pretreatment (baseline) to posttreatment (day-15) in the daily evolution rates of Behavioral Inattention Test in the A-tDCS group compared to sham.

Meaning: Both techniques (A-tDCS and C-tDCS) reduced stroke severity and improve level of dependency, but only A-tDCS, combined with physical therapy, reduced unilateral spatial neglect in the subacute phase of stroke.

Abstract

IMPORTANCE: Unilateral spatial neglect (USN) is a debilitating visuospatial disorder, and the rehabilitation top-down techniques based on brain stimulation presented variable outcomes and full recovery is not always achieved.

OBJECTIVE: To examine the effects of physical therapy after anodal transcranial direct current stimulation (A-tDCS) and cathodal transcranial direct current stimulation (C-tDCS) to improve visuospatial and functional impairments in individuals with USN after stroke.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Double-blinded, prospective randomized clinical trial. The setting was an outpatient clinic. Enrollment of individuals began in April 2017 and was completed in June 2020. Analyses began in July 2020. The study recruited from a volunteer sample, and 51 patients were screened. Patients with USN after right ischemic stroke diagnosis within 6 months of the start of stroke symptoms

were enrolled. In comparing A-tDCS, C-tDCS and sham tDCS, patients were matched based on Behavior Inattention Test (BIT) and Catherine Bergego Scale (CBS) scores at baseline.

INTERVENTIONS: Outpatient physical therapy for 7,5 weeks (15 sessions, 1 hour each) after 20 minutes of A-tDCS, C-tDCS or sham applied to right parietal region.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Primary outcome was the daily evolution rates (DER) of USN according to the BIT. Co-primary outcome was the DER of USN according to CBS. Secondary outcomes were the DER of functional outcomes based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index (BI), functional independence measure (FIM), and quality of life (EQ-5D).

RESULTS: A total of 51 patients with ischemic stroke in subacute phase were enrolled. Participants had a mean age of 64,5 (35,0 – 84,0). There were 26 woman (56,5%) and 20 white individuals (43,5%). There was a statistically significant increase in the DER of BIT between posttreatment and baseline in the A-tDCS group ($b=0,29$; 95%CI 0,11-0,48; $p=0,003$) compared to sham. However, there was no added benefit in the DER of CBS, BI, FIM and EQ-5D in the A-tDCS and C-tDCS groups. No serious adverse events were observed.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Both techniques (A-tDCS and C-tDCS) reduced stroke severity and improve level of dependency, but only A-tDCS, associated with physical therapy, reduced USN after stroke. The physical therapy after brain stimulation is feasible and potentially transformative for USN treatment and tDCS should be included as a tool of priming effect of neurorehabilitation.

Trial Registration: Current Controlled Trials, RBR-78jvzx - Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec), registered on March 13th, 2016.

Key words: stroke; unilateral spatial neglect; transcranial direct current stimulation; rehabilitation; clinical trial.

Introduction

The overall prevalence of visuospatial impairment early after stroke is estimated to be 65% (19%–92%), as reported in a recent systematic review.^{1,2} Unilateral spatial neglect (USN) in patients with stroke can lead to various functional impairments, with severe neglect being associated with poor functional outcome³ and low quality of life.⁴ Considerable evidence suggests that top-down and bottom-up USN treatment can effectively improve visual perception and alleviate right-

hemisphere bias after stroke.⁵ However, even with therapy, studies on functional recovery have often showed contradictory results.^{5,6}

The American Heart Association guidelines suggest the use of adjunctive transcranial direct current stimulation (tDCS) to ameliorate USN symptoms; however, this has only been supported by low quality of evidence.⁷ Transcranial direct current stimulation is a noninvasive method that uses an electrical current (1–2 mA) to induce polarity-specific excitability changes in the human brain.⁸ While specific neural mechanism underlying tDCS modulation is partly understood, anodal tDCS (A-tDCS) has been shown to generally increase cortical activity and cathodal stimulation (C-tDCS) usually has the opposite effect.^{9,10}

Most neglect studies conducted so far have been small and are plagued by low-quality methods and small sample sizes.⁷ In a recent meta-analysis, using the results of one study, the authors concluded that A-tDCS or C-tDCS was not superior to sham for treatment of USN after stroke.¹¹ However, their clinical trial used a single session of tDCS, and there was no add-on rehabilitation intervention.^{8,11} In contrast, other studies showed improvement in neglect symptoms following anodal and cathodal tDCS, indicating that both techniques could induce neuronal changes in the parietal cortex.^{9,12} In addition, head-to-head clinical trials comparing A-tDCS and C-tDCS with sham in patients with USN after stroke have been performed.

We conducted a double-blind randomized clinical trial to test the effect of physical therapy after A-tDCS or C-tDCS in stroke patients with USN in subacute phase of stroke. The alternative hypothesis was that A-tDCS and C-tDCS had benefits over sham tDCS (S-tDCS), and the null hypothesis assumed no difference between A-tDCS and C-tDCS compared with S-tDCS.

Methods

Trial design and oversight

This was a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial conducted in Brazil, with a blinded central evaluation of outcomes in patients with stroke. Patients were assigned in a 1:1:1 ratio to be treated with A-tDCS, C-tDCS, or sham tDCS within 6 months after the onset of symptoms. The trial protocol was approved by the National Regulatory Agency in Research and the Institutional Review Board of each participating site (Botucatu Medical School [CAAE: 41171315.8.0000.5411], Ribeirao Preto Medical School [41171315.8.2001.5440], University of São Paulo [41171315.8.2002.0068], Toronto Western Hospital [41171315.8.1001.5411]). The enrolled patients or their surrogates provided written

informed consent.

The trial was designed and conducted by a steering committee composed of independent academic investigators and statisticians. The steering committee had unrestricted access to the data and, together with all the authors, reviewed the analysis, wrote the manuscript and accept responsibility to submit for publication. All authors attest to the completeness and accuracy of the data, the reporting of adverse events, and the fidelity of the trial to the protocol. An independent data and safety monitoring board monitored the trial. An independent clinical events committee adjudicated safety outcomes, procedure-related complications, and serious adverse events.

The trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec - RBR-78jvzx) and funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development and the São Paulo Research Foundation. The trial sponsor and commercial entities were not involved in the design or conduct of the trial or writing of the manuscript. Information on the inclusion and exclusion criteria, interventions, and assessments has been published previously.¹³ The trial protocol and statistical analysis plan are available in the full text of this article.

Trial sites

The patients were enrolled at three sites and randomly assigned to one of the three groups, i.e., A-tDCS, C-tDCS, and S-tDCS. The trial sites were certified stroke centers within the Brazilian universal public health care system. Safety was monitored by an investigator from the Toronto Western Hospital. Participating sites that had no previous experience of tDCS treatments were also required to perform at least an additional three–five procedures in the roll-in phase of the trial. Data from patients who had undergone tDCS during the open-label roll-in phase trial were not included in the primary analyses of the trial results.

Sample size

We estimate a minimum sample size per group of 15 assuming: simple random sampling; type I and II error probabilities of 0,05 and 0,20, respectively; the absence of confounders; normal distribution for the outcome “percentage of deviation” with a mean baseline equal to a 15% reduction in the primary outcome after tDCS (daily evolution rates of Behavioral Inattention Test - BIT); an estimated reduction of between 8% and 3% for the sham group; and a variation coefficient of 20%.

Patients

Patients were eligible for inclusion in the trial if they were 18 years of age, and suffered USN after ischemic stroke diagnosis within 6 months of the start of stroke symptoms (subacute phase). Ischemic stroke was confirmed using computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), and USN was objectively diagnosed using conventional Behavior Inattention Tasks (BIT-C) with a cutoff value of <129. The BIT is the gold standard scale that helps identify USN by assessing the tasks of drawing and copying figures, as well as tests of line bisection. The BIT Scale contains six conventional subtests (line cancelation, letter cancelation, star cancelation, line bisection, copying figures and forms, and figure representation tasks). The maximum score was set at 146, and a score of 129 was considered the cut-off point for USN. There was no time limit for completing the tests.¹⁴

Individuals were excluded if they had suffered hemorrhagic stroke, metal-intracranium injuries near the electrode placement area, intracerebral vascular clips or any other electrically sensitive support system, clinical instability, epilepsy, severe cognitive impairment, bilateral lesions, global aphasia, previous visual disturbances, pregnancy, or other neurological diseases.

Randomization was performed using a real-time, dynamic, Internet-based, randomized minimization procedure to balance the numbers of patients across the three groups with respect to age, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, use or nonuse of intravenous alteplase, baseline BIT score, and participating center.

Treatments

A direct current was delivered by a battery-powered device (DC-Stimulator Plus model, NeuroConn) using two pairs of surface saline-soaked sponge electrodes (5 cm × 5 cm). The subjects had two electrodes installed in all three stimulation modes. The location was determined using the International 10/20 Electroencephalogram System.¹⁵ The locations of the electrodes in each mode are shown in Fig. 1.

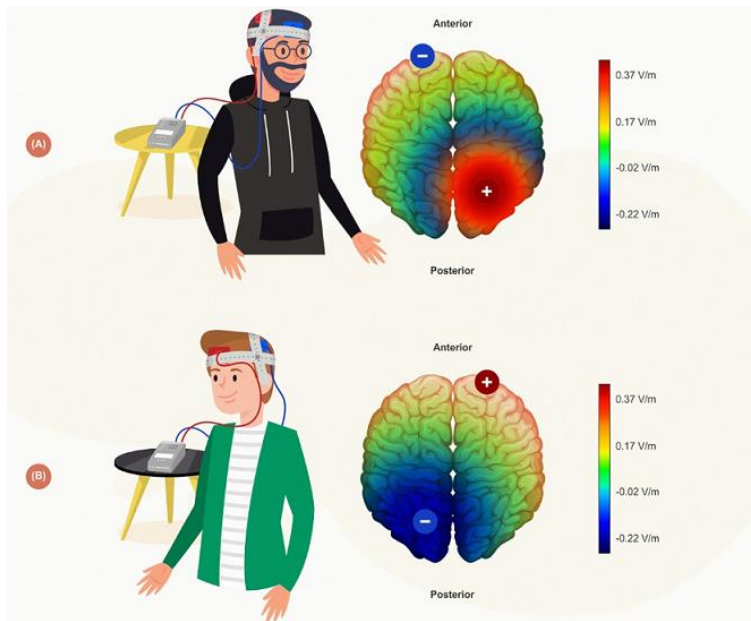


Figure 1. Brain stimulation using tDCS protocol. The red scale represents increase of cortical excitability and blue color represents decrease of cortical excitability. (A) Anodal tDCS, the anode (+) was placed over P4, and the cathode (-) was placed over the left supraorbital area; (B) Cathodal tDCS, the cathode (-) was placed over P3, and the anode (+) was placed over the right supraorbital area.

For A-tDCS, the anode was placed over P4, and the cathode was placed over the left supraorbital area. For C-tDCS, the cathode was placed over P3, and the anode was placed over the right supraorbital area. For real stimulation, a constant current of 1 mA was delivered for 20 min. For the sham condition, the stimulator was turned on and the current intensity was gradually increased for 5 s and tapered off over 5s.

Brain stimulation was applied for 15 sessions, 2 times for week, during 7,5 weeks. All participants received 1 hour of physical therapy (Appendix 1/ Anexo 3) immediately after tDCS protocol.

Outcomes

The primary outcome was the daily evolution rates of USN from D1 (baseline) to D8 (intermediary session) and D1 to 15 (final session) according to the BIT. The co-primary outcome was the daily evolution rates of USN from D1 to D8 and D1 to 15 according to CBS. The objective of this scale is to measure the extent to which USN interferes with day-to-day tasks. The scale assesses performance in terms of 10 activities, each scored from 0 to 3. The maximum score on the scale is 30, which indicates a severe degree of USN impact on functionality.¹⁶

Secondary outcomes were the daily evolution rates of disability and functionality from D1 to D8 and D1 to 15 according to stroke severity evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, score range from 0 to 42, with higher values indicating worse stroke severity)¹⁷, dependency level based on modified Rankin Scale (mRS, score range from 0 to 6, with higher values indicating worse dependency level)¹⁷, autonomy level based on the Barthel Index (BI, score range from 0 to 100, with higher values indicating better autonomy);¹⁷ functional independence measure [FIM, on which scores range from 0 to 42, with higher values indicating better functional independence];¹⁸ and quality of life (measured by the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D, on which scores range from 0 to 15, with higher values indicating a better quality of life)).¹⁹

The daily evolution rates were calculated as the difference between the values observed between the moments, divided by the follow-up time of each individual. This provided us with (D8-D1)/follow-up time (days) and (D15-D1)/follow-up time (days). Thus, we corrected the variation between individuals with respect to the time elapsed between the two measurements.

Safety outcomes included the percentage of any adverse effects reported during the study period using the safety questionnaire proposed by Brunoni et al.²⁰

Statistical analysis

The data analysis model assumes that the daily evolution rates of patients in relation to primary and secondary outcomes are affected when exposed to A-tDCS and C-tDCS, considering potential confounding variables.

To guarantee parsimony, the selection of potential confounding variables to be inserted in the statistical model was initially performed using the Kruskal-Wallis, chi-square, or Fisher's exact tests, observing their theoretical assumptions. In addition to the statistical criterion, the confounding variables were selected based on clinical evidence. In this sense, the BIT and Catherine Bergego Scale (CBS) scores obtained at baseline were considered confounding variables based on clinical evidence, despite the absence of statistical significance.

The linear regression model with normal response and identity link function was adjusted to explain the daily evolution rates of the BIT, CBS, NIHSS, mRS, Barthel, FIM, and EQ-5D scores as a function of the sham, A-tDCS, and C-tDCS groups, adjusted by BIT and CBS scores obtained at baseline.

Model adjustments were assessed using model residues that allowed checking for assumptions of normality and homoscedasticity. Diagnostic analysis of the models was performed using leverage points, Cook distance, and variance

inflation factors for each independent variable in the deterministic component of the model, absolute values of *DFBeta* and *DFFit*, in addition to the covariance ratio. None of these measures revealed a failure in the theoretical assumptions of the adjusted models. Statistical significance was set at $P < 0,05$. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows/Macintosh, version 24.0; (IBM® Corp., Armonk, NY, USA).

Role of the funding source: Acquisition of tDCS equipment (DC-Stimulator Plus model, NeuroConn). The trial sponsor and commercial entities were not involved in the design or conduct of the trial or writing of the manuscript.

Results

Characteristics of the Patients

Figure 2 shows the flow of the participants throughout the study period. Enrollment of individuals began in April 2017 and was completed in June 2020. Analyses began in July 2020. A total of three sites enrolled 63 patients, including 12 who had undergone tDCS during the open-label roll-in phase (not included in outcome analyses) and 51 who had undergone randomization to one of the three treatment groups (16 in the A-tDCS group, 18 in the C-tDCS group, and 17 in the sham group). A total of 46 patients concludes all sessions of stimulation.

CONSORT 2010 Flow Diagram

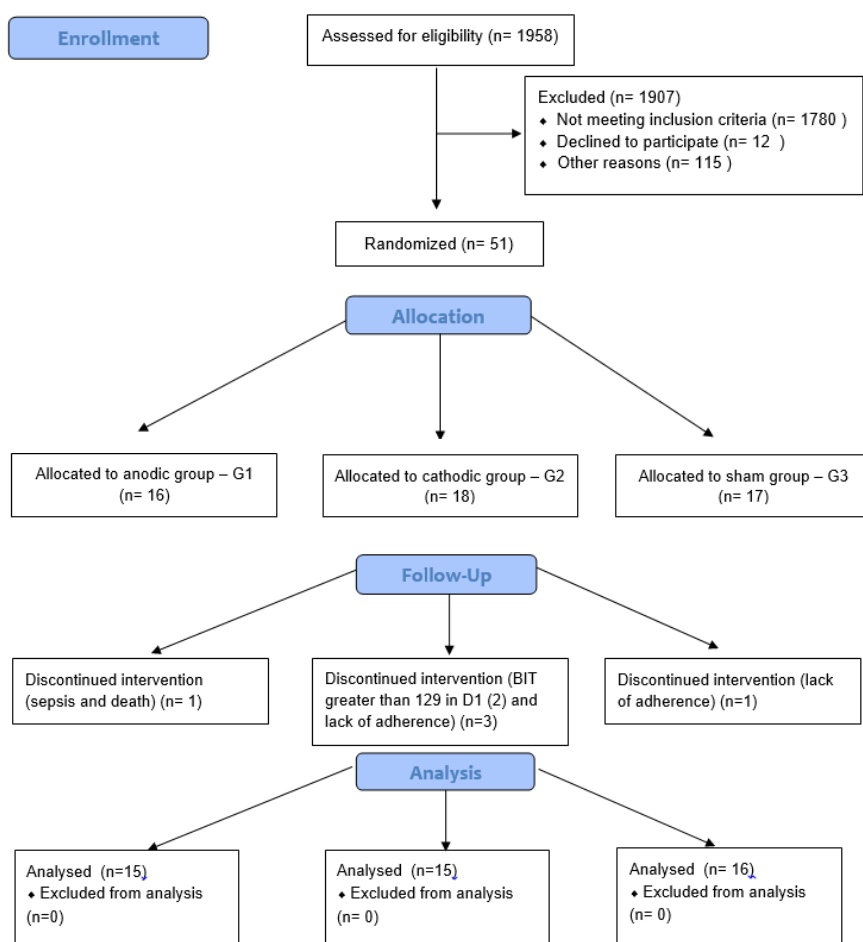


Figure 2. CONSORT Flow diagram

Participants had a mean (SD) age of 64.5 (35.0 – 84.0). There were 26 woman (56.5%) and 20 non-Hispanic white individuals (43.5%). The median NIHSS score at hospital discharge was 5 in both the intervention groups (A-tDCS and C-tDCS), and intravenous alteplase was received by two patients in each group. The baseline characteristics were similar among the three groups (Table 1). The characteristics of the three groups were comparable at baseline; however, BIT and CBS at baseline were included in the statistical analysis performed to calculate the evolution rate.

Table 1. Demographic· medical history· medication· hospitalar information and baseline off all groups

Variables	Sham group (n = 16)	Anodal group (n = 15)	Cathodal group (n = 15)	p
Demographic variables				
Age (yr)	64.5 (35.0 – 82.0)	65.0 (45.0 – 80)	64.0 (42.0 – 84.0)	0.795
Female sex (%) ¹	9 (56.3)	9 (60.0)	8 (53.3)	1.000
White race (%) ^{1†}	5 (31.3)	6 (40.0)	9 (60.0)	0.737
Formal education (years) ¹	4 (25.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	0.344
Medical history (%)				
History of ischemic stroke or TIA	1 (6.3)	4 (26.7)	3 (20.0)	0.308
Diabetes Mellitus ¹	7 (43.8)	8 (53.3)	5 (33.3)	0.571
Hypertension ¹	13 (81.3)	11 (73.3)	12 (80.0)	0.908
Currents or past tobacco use ¹	10 (62.5)	6 (40.0)	8 (53.3)	0.499
Obesity ¹	4 (25.0)	4 (26.7)	1 (6.7)	0.344
Heart disease ¹	1 (6.3)	5 (33.3)	3 (20.0)	0.149
Arrhythmia ¹	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (13.3)	0.526
Pneumopathy ¹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.652
Headache ¹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0.652
Alcoholism ¹	4 (25.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	0.895
Medications				
Anticoagulation	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1.000
Antiplatelet	14 (87.5)	14 (93.3)	11 (73.3)	0.359
Antilipimiantes	15 (93.8)	12 (80.0)	13 (86.7)	0.496
Diabetes Mellitus ¹	7 (43.8)	6 (40.0)	4 (26.7)	0.644
Anti-inflammatory	2 (12.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.763
Hormone replacement	3 (18.8)	1 (6.7)	3 (20.0)	0.67
Anticonvulsants	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0.652
Antihypertensive drugs	12 (75.0)	11 (73.3)	11 (73.3)	1.000
Hospitalar information				
Thrombolysis	2 (12.5)	2 (13.3)	2 (13.3)	1.000
Time of hospitalization (days)	9.5 (0.0 – 15.0)	7.0 (1.0 – 20.0)	9.0 (4.0 – 20.0)	0.727
NIHSS (hospital discharge)‡	4.0 (0.0 – 15.0)	5.0 (3.0 – 12.0)	5.0 (1.0 – 16.0)	0.870
mRS (hospital discharge)§	3.0 (1.0 – 5.0)	3.0 (1.0 – 4.0)	4.0 (1.0 – 4.0)	0.639
Median time from hospital discharge to randomization (days)	37.0 (17.0 – 80.0)	30.0 (11.0 – 65.0)	36.0 (19.0 – 50.0)	0.323
Days from stroke onset	46.5 (0.0 – 80.0)	37.0 (0.0 – 65.0)	45.0 (0.0 – 50.0)	0.103
Baseline				
Edinburgh Handedness Inventory	100.0 (100.0 – 100.0)	100.0 (100.0 – 100.0)	100.0 (100.0 – 100.0)	0.121
HAD	8.0 (3.0 – 27.0)	6.0 (2.0 – 27.0)	8.0 (2.0 – 30.0)	0.272
BIT	104.0 (44.0 – 125.0)	91.0 (46.0 – 121.0)	116.0 (16.0 – 128.0)	0.452
CBS	12.5 (5.0 – 21.0)	8.0 (0.0 – 26.0)	10.0 (3.0 – 15.0)	0.300
mRS	4.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (1.0 – 5.0)	4.0 (1.0 – 4.0)	0.555

BI	57.5 (10.0 – 100.0)	75.0 (10.0 – 100.0)	55.0 (20.0 – 100.0)	0.792
FIM	80.0 (57.0 – 126.0)	106.0 (53.0 – 126.0)	90.0 (46.0 – 126.0)	0.695
NIHSS	5.0 (1.0 – 15.0)	4.0 (1.0 – 13.0)	7.0 (1.0 – 16.0)	0.589
EUROQOL	10.5 (5.0 – 15.0)	9.0 (6.0 – 15.0)	11.0 (5.0 – 13.0)	0.616
ASG1	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0.835
PUSH1	4 (25.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0.142

†Race was determined based on patient reports.

‡ Scores on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) range from 0 to 42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits.

§ Scores on the modified Rankin scale for the assessment of global disability ranged from 0 (no symptoms) to 6 (death). Four patients (one in the control group and three in the thrombectomy group) had no previous neurologic deficit but had a score on the modified Rankin scale of 2 because of orthopedic reasons. The remaining patients had a pre-stroke score on the modified Rankin score of 0 or 1.

Outcomes

Primary and co-primary outcomes

The daily evolution rates of BIT between moments 8 and 1 was significantly positive ($b = 1.06$; 95% CI 0.22 1.91; $p = 0.015$) and different from zero in the sham group. However, there was no statistically significant increase in the daily evolution rates of BIT between moments 8 and 1 in the A-tDCS group ($b = 0.21$; 95% CI -0.16 - 0.59; $p = 0.264$) and C-tDCS group ($b = -0.09$; 95% CI -0.46 - 0.29; $p = 0.637$).

The daily evolution rates of BIT between moments 15 and 1 was significantly positive ($b = 0.67$; 95% CI 0.25 1.09; $p = 0.002$) and different from zero in the sham group. However, there was a statistically significant increase in the daily evolution rates of BIT between moments 15 and 1 in the A-tDCS group ($b = 0.29$; 95% CI 0.11 - 0.48; $p = 0.003$) compared to sham. The increase in the daily evolution rates of BIT between moments 15 and 1 in the C-tDCS group was not significant ($b = 0.11$; 95% CI -0.08 - 0.30; $p = 0.237$) compared to sham.

The daily evolution rates of CBS between moments 8 and 1 ($b = 0.32$; 95% CI 0.15 0.49; $p = 0.001$) and moments 15 and 1 ($b = 0.13$; 95% CI 0.06 0.19; $p = 0.000$) was significantly positive and different from zero in the sham group. However, there was no added benefit in groups A-tDCS and C-tDCS.

Secondary outcomes

The daily evolution rates of NIHSS, mRS, BI, FIM and EQ-5D evolution between two moments (8-1 and 15-1) was significantly positive and different from zero in the sham group. However, only NIHSS and mRS added benefit in both groups (A-tDCS and C-tDCS).

There was statistically significant increase in the daily evolution rates of NIHSS between moments 8 and 1 in the A-tDCS group ($b = 0.006$; 95% CI 0.471 - -

0.011; $p = 0.023$) and C-tDCS group ($b = -0.005$; 95% CI 0.570 - -0.012; $p = 0.022$), and between moments 15 and 1 in the A-tDCS group ($b = 0.01$; 95% CI 0.398 - -0.013; $p = 0.032$) and C-tDCS group ($b = -0.005$; 95% CI 0.289 - -0.015; $p = 0.005$), compared to sham.

There was statistically significant increase in the daily evolution rates of mRS between moments 8 and 1 in the A-tDCS group ($b = -0.001$; 95% CI 0.175 - -0.001; $p = 0.000$) and between moments 15 and 1 in the A-tDCS group ($b = -0.001$; 95% CI 0.175 - -0.001; $p = 0.000$) and C-tDCS group ($b = -0.005$; 95% CI 0.024 - -0.009; $p = 0.001$), compared to sham.

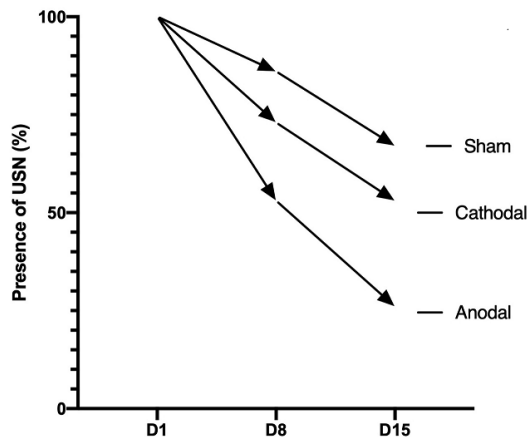
Table 2. Outcomes comparison between groups

Daily evolution rates							
	Variable	B	IC95%		p	VIF	pSW
BIT 8-1	Sham	1.06	0.22	1.91	.015		0.575
	Effect of A-tDCS x Sham	0.21	-0.16	0.59	.264	1.364	
	Effect of C-tDCS x Sham	-0.09	-0.46	0.29	.637	1.354	
	BIT at baseline	-0.01	-0.01	0.00	.055	1.227	
	CBS at baseline	0.00	-0.03	0.04	.875	1.263	
BIT 15-1	Sham	0.67	0.25	1.09	.002		0.99
	Effect of A-tDCS x Sham	0.29	0.11	0.48	.003	1.364	
	Effect of C-tDCS x Sham	0.11	-0.08	0.30	.237	1.354	
	BIT at baseline	0.00	-0.01	0.00	.002	1.227	
	CBS at baseline	0.00	-0.02	0.02	.948	1.263	
CBS 8-1	Sham	0.32	0.15	0.49	.001		0.198
	Effect of A-tDCS x Sham	-0.03	-0.10	0.05	.486	1.364	
	Effect of C-tDCS x Sham	-0.02	-0.09	0.06	.672	1.354	
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.00	.000	1.227	
	CBS at baseline	-0.02	-0.03	-0.02	.000	1.263	
CBS 15-1	Sham	0.13	0.06	0.19	.000		0.544
	Effect of A-tDCS x Sham	-0.03	-0.06	0.00	.087	1.364	
	Effect of C-tDCS x Sham	-0.01	-0.04	0.02	.328	1.354	
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.00	.000	1.227	
	CBS at baseline	-0.01	-0.02	-0.01	.000	1.263	
NIHSS 8-1	Sham	0.007	0.708	-0.031	.045		0.001
	Effect of A-tDCS x Sham	0.006	0.471	-0.011	.023	1.364	
	Effect of C-tDCS x Sham	0.005	0.570	-0.012	.022	1.354	
	BIT at baseline	0.000	0.184	0.000	.000	1.227	
NIHSS 15-1	Sham	-0.001	0.212	-0.002	.001		0.165
	Effect of A-tDCS x Sham	0.010	0.398	-0.013	.032	1.263	
	Effect of C-tDCS x Sham	-0.005	0.289	-0.015	.005	1.364	
	BIT at baseline	-0.003	0.593	-0.013	.007	1.354	
mRS 8-1	Sham	0.000	0.051	0.000	.000		0.013
	Effect of A-tDCS x Sham	-0.001	0.175	-0.001	.000	1.227	
	Effect of C-tDCS x Sham	0.044	0.429	-0.067	.154	1.263	
	BIT at baseline	0.003	0.899	-0.046	.052	1.364	
mRS 15-1	Sham	-0.012	0.636	-0.060	.037		0.256
	Effect of A-tDCS	-0.001	0.175	-0.001	.000	1.354	

	x Sham						
	Effect of C-tDCS	-0.005	0.024	-0.009	.001	1.227	
	x Sham						
	BIT at baseline	-0.018	0.485	-0.068	.033	1.263	
BI 8-1	Sham	-0.48	-1.20	0.25	.191		0.561
	Effect of A-tDCS	0.12	-0.20	0.45	.442	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	0.05	-0.27	0.38	.733	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.01	.160	1.227	
	CBS at baseline	0.05	0.03	0.08	.000	1.263	
BI 15-1	Sham	-0.20	-0.73	0.32	.435		0.005
	Effect of A-tDCS	0.05	-0.18	0.29	.637	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	0.13	-0.11	0.36	.282	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.01	.304	1.227	
	CBS at baseline	0.03	0.01	0.05	.003	1.263	
FIM 8-1	Sham	0.01	-0.61	0.64	.963		0.666
	Effect of A-tDCS	-0.10	-0.38	0.18	.466	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	-0.05	-0.32	0.23	.727	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.01	.376	1.227	
	CBS at baseline	0.03	0.00	0.05	.039	1.263	
FIM 15-1	Sham	0.14	-0.25	0.53	.482		0.015
	Effect of A-tDCS	-0.01	-0.19	0.16	.877	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	0.04	-0.13	0.21	.629	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.00	.741	1.227	
	CBS at baseline	0.02	0.01	0.04	.010	1.263	
EUROQOL 8-1	Sham	0.11	0.01	0.20	.028		0.139
	Effect of A-tDCS	0.00	-0.05	0.04	.829	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	-0.02	-0.06	0.03	.445	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.00	.065	1.227	
	CBS at baseline	-0.01	-0.01	0.00	.000	1.263	
EUROQOL 15-1	Sham	0.01	-0.05	0.07	.669		0.011
	Effect of A-tDCS	0.00	-0.02	0.03	.719	1.364	
	x Sham						
	Effect of C-tDCS	-0.01	-0.03	0.02	.577	1.354	
	x Sham						
	BIT at baseline	0.00	0.00	0.00	.373	1.227	
	CBS at baseline	0.00	-0.01	0.00	.012	1.263	

b: Estimate of the coefficients of the regression model; VIF: variance inflation factor; pSW: p-value associated with the Shapiro-Wilk test for the normality of the residuals of the regression model; BIT: Behavioral Inattention Test; CBS: Catherine Bergergo Scale; BI: Barthel Index; FIM: Functional Independence Measure; EUROQOL: European quality of life-5 dimensions

Figure 3 shows the prevalence of USN between the groups during the study period. In the basal evaluation, all patients had USN (100%), that is, they scored less than 129 on the bit scale. After 8 sessions (D8), USN was 86% in S-tDCS group, 53% in A-tDCS group, and 73% in C-tDCS group. After the last session (D15), the prevalence of USN was 67% in S-tDCS group, 26% in A-tDCS group, and 53% in C-tDCS group. There were statistically significant differences between the three groups ($p = 0,008$)



Legend: Unilateral Spatial Neglect (USN), D1 baseline; D8: after 8 sessions; D15: after 15 sessions

Figure 3. Prevalence of USN between the groups during the study period. D1: baseline; D8: after 8 sessions of tDCS and physical therapy; D15: after 15 sessions of tDCS and physical therapy.

Safety

The main related and non-related side effects are listed in Table 3. tDCS was considered a safe for this trial. There was a low frequency of related side effects, and there was no difference between the groups in terms of the main side effects reported.

Table 3. Safety: the main related and non-related side effects

	A-tDCS (n = 15)	C-tDCS (n = 15)	Sham (n = 16)	p
Related events (%)				
Headache ¹	3 (20.0)	2 (13.3)	2 (12.5)	.819
Redness at the electrode site ¹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	.347
Itch ¹	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.2)	.602
Non-related events (%)				
Lower limb pain ¹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.2)	.383
Tremor ¹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	.347
Hipoglycemia ¹	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	.347
Dizziness ¹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.2)	.383

(1) Chi-square test

Discussion

We compared the effects of A-tDCS over the right PPC and C-tDCS over the left PPC combined with physical therapy on the USN in stroke patients with sham stimulation. A-tDCS over P4 applied before physical therapy effectively reduced USN. Both methods were found to be safe during the protocol. Neuromodulation intervention add-on therapies for rehabilitation might increase the recovery speed or lead to greater gains in recovery compared to sham. We observed an increase of 29% after A-tDCS in the improvement of the BIT score compared to the sham group. In addition, there was a decrease of stroke severity and improvement of disability level of stroke individuals after both techniques.

USN might be caused by a disturbance in the balance between the activities of both hemispheres following stroke. It is, therefore, reasonable to suggest that visuospatial attention can be improved by rebalancing hemispheric activity using noninvasive transcranial brain stimulation. According to the hypothesis of imbalance in inter-hemispheric inhibition, inhibition of the contralesional hemisphere or excitation of the ipsilesional hemisphere might ameliorate USN after stroke.^{21,22} With regard to motor recovery, it has been shown that the contralesional hemisphere may play an adaptive rather than a nonadaptive role in some patients,²³ which may also be applicable to USN.

DC brain polarization of the parietal cortex before physical therapy showed

USN improvement after the last session in stroke patients. Recent pharmacological studies have suggested that the effects of DC brain polarization are probably a result of polarity-specific shifts of the cell's resting membrane potential and an increase in NMDA receptor efficacy.^{24,25} This type of change in the polarity of the membrane before a specific physiotherapeutic intervention can be called the priming effect.²⁶

The priming effect is the phenomenon by which the exposure of a stimulus influences the subsequent response, and the neuromodulation techniques influence the response of other techniques and the magnitude of the effect.²⁷ Three of the six studies have systematically reviewed tDCS in USN applied tDCS as an add-on treatment, during or before physical or occupational therapy.^{23,28} In our study, we observed an improvement in USN in the sham group around 67% in the BIT score in relation to baseline; however, in the A-tDCS group, there was an increase of 29% in the magnitude of the effect compared to the sham group. In this scenario, enhancing cortical connectivity before physical therapy may translate into greater clinical benefits than those that can be achieved with traditional therapies alone.

In this trial, there was also observed a decrease of stroke severity and improvement of disability level of stroke individuals after both techniques (A-tDCS and C-tDCS). The stroke severity (NIHSS score) has a positive association with disability after stroke, and the severity of USN worsens the degree of long-term disability and functional independence³. A recent systematic review shows that A-tDCS and C-tDCS might improve activities of daily living (ADL) when applied in subacute of ischemic stroke²⁹. Koo et al.³⁰ showed that A-tDCS over the primary somatosensory cortex may be a useful adjuvant therapy for the recovery activities of daily living function in patients after stroke. In the other hand, Yi et al.³¹ observed that A-tDCS and C-tDCS could be a successful adjuvant therapeutic modality to recover neglect symptom, but this recovery might not lead to improvements in activities of daily living function.

Most studies that address the recovery of activity of daily living performed tDCS, both anodic and cathodic, in the primary motor cortex (M1) or pre-motor and supplementary cortex (SMA)²⁹. Why in our study, when stimulating the posterior parietal cortex (PPC), did the patients show improvement in their functional capacity? Previous studies showed that there is anatomical and functional connectivity between the primary motor cortex (M1) and posterior parietal cortex (PPC)³². PPC has been implicated in sensory and motor processing, and is usually described as a sensorimotor interface, contributing to optimal motor control³³. Some authors suggest that parietal stimulation can modulate M1 excitability and PPC-M1 connectivity^{32,34-35}. Based on this premises, the tDCS over PPC can be a a new

approach to modify motor excitability and sensorimotor interaction, positively influencing the functional capacity of individuals after stroke.

The ELETRON trial protocol, tDCS intensity, number of sessions and patients adherence can be impact in the trial results. Stimulation intensity may also impact the effects of tDCS in patients with stroke. Batsikadze *et al.*³⁶ reported that a 2 mA cathodal tDCS for 20 minutes may lead to excitatory effects. In addition, 1 mA tDCS is often better tolerated than 2 mA.³⁷ We opted for an intensity of 1 mA in our protocol, in line with other studies that also reported potentially beneficial effects of tDCS in USN.⁸ The choice of optimal duration of stimulation was also unclear. It has been suggested that non-linear effects may be observed according to the duration of stimulation: excitation may change to inhibition of activity after 26 min of 1 mA anodal tDCS of the primary motor cortex.^{38,39} In addition, longer durations of tDCS may lead to more long-lasting effects than shorter durations. However, the optimal duration of tDCS for the treatment of USN has not yet been systematically investigated.

Likewise, the “ideal” number of treatment sessions remains to be determined. Consecutive tDCS sessions (20 mA, 20 minutes) over 5 days, delivered to the motor cortex, may lead to greater changes in excitability than two weekly sessions.⁴⁰ We opted for two sessions per week, given the difficulties in adherence to the treatment in a developing country, where most patients are discharged home relatively early after stroke. In Brazil, the bulk of rehabilitation is provided to a patient as outpatient therapy, and inpatient rehabilitation facilities are scarce.⁴¹ Therefore, we adapted our protocol to our reality and expect that our results will be particularly useful for future studies in developing countries, where most strokes occur.⁴²

This study had some limitations, including the small size of the study population. We were unable to compare the effects between patients with cortical and subcortical lesions and those with hemorrhagic and ischemic lesions, the size of the lesion was not considered either. In addition, we did not evaluate the long-term effects and self-efficacy of tDCS treatment. Finally, the sham group consisted of only the right anodal sham group. Thus, further studies that address these limitations, including cross-over design to overcome small sample sizes, are needed using online (during physical therapy) tDCS application. We agree that biomarkers are needed to understand the mechanisms of plasticity in USN patients to enable selection of right patients for neuromodulation interventions. However, no biomarkers have yet been validated in stroke patients with USN. Therefore, future efforts should focus on comparing optimal intervention strategies according to individual characteristics before larger, more comprehensive trials can be planned.

USN is associated with longer length of hospital stay and decreased function

after stroke.⁴³⁻⁴⁶ Improvements in the USN facilitate recovery. As depicted by the results from the sham group, USN often improves spontaneously. It has been pointed out previously that most rehabilitation trials to enhance neglect have been limited by small sample sizes and insufficient methodological quality. Anodal stimulation is a type of tDCS stimulation that can influence synaptic plasticity of the affected hemisphere, facilitating neural excitability and hence enhancing the acquisition and consolidation of motor skills.⁴⁷

In conclusion, our findings revealed that A-tDCS produced significant priming effects for physical therapy protocol, reducing USN in the subacute phase of stroke.

Other information

Protocol: The study protocol was published in the *BMC Trials* journal (<http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1598-4>) and registered in the *Brazilian Registry of Clinical Trials* (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-78jvzx>)

Data sharing statement: researchers whose proposed use of the data has been approved for any purpose with a signed data access agreement

Declaration of interests: None

Sources of funding: The trial was funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq - 423924/2016-8) and the São Paulo Research Foundation (FAPESP - 2015/14231-0). The trial sponsor and commercial entities were not involved in the design or conduct of the trial or writing of the manuscript.

Ethics approval: The trial protocol was approved by the National Regulatory Agency in Research and the Institutional Review Board of each participating site.

Patient consent: The enrolled patients or their surrogates provided written informed consent.

References

- 1 Teasell R, Salbach NM, Foley N *et al.*. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke, 6th edn. Update 2019. *Int J Stroke* 2020; 15: 763–88.
- 2 Hepworth L, Rowe F, Walker M, *et al.* Post-stroke visual impairment: a systematic literature review of types and recovery of visual conditions. *OR* 2015; 5: 1–43.
- 3 Luvizutto GJ, Moliga AF, Rizzatti GRS *et al.* Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity.

- Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73: e131.
- 4 Sobrinho KRF, Santini ACM, Marques CLS *et al.* Impact of unilateral spatial neglect on chronic patient's post-stroke quality of life. *Somatosens Mot Res* 2018; 35: 199–203.
 - 5 Azouvi P, Jacquin-Courtois S, Luauté J. Rehabilitation of unilateral neglect: evidence-based medicine. *Ann Phys Rehabil Med* 2017; 60: 191–7.
 - 6 Luauté J, Halligan P, Rode G, Rossetti Y, Boisson D. Visuo-spatial neglect: a systematic review of current interventions and their effectiveness. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 961–82.
 - 7 Winstein CJ, Stein J, Arena R *et al.* Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: e98–e169.
 - 8 Sunwoo H, Kim YH, Chang WH, Noh S, Kim EJ, Ko MH. Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect. *Neurosci Lett* 2013; 554: 94–8.
 - 9 Ko MH, Han SH, Park SH, Seo JH, Kim YH. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neurosci Lett* 2008; 448: 171–4.
 - 10 Sparing R, Thimm M, Hesse MD, Küst J, Karbe H, Fink GR. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain* 2009; 132: 3011–20.
 - 11 Kashiwagi FT, El Dib R, Gomaa H *et al.* Noninvasive brain stimulations for unilateral spatial neglect after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *Neural Plast* 2018; 2018: 1638763.
 - 12 Yi YG, Chun MH, Do KH, Sung EJ, Kwon YG, Kim DY. The effect of transcranial direct current stimulation on neglect syndrome in stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2016; 40: 223–9.
 - 13 Luvizutto GJ, Rizzati GR, Fogaroli MO *et al.* Treatment of unilateral spatial neglect after stroke using transcranial direct current stimulation (ELETRON trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 479.
 - 14 Cermak SA, Hausser J. The Behavioral Inattention Test for Unilateral Visual Neglect: A Critical Review. *Phys Occup Ther Geriatr* 1989; 7: 43–53.
 - 15 Jasper HH. The ten - twenty electrode system of the International Federation, Electroenceph. *Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371–5.
 - 16 Marques CLS, de Souza JT, Gonçalves MG *et al.* Validation of the Catherine Bergego Scale in patients with unilateral spatial neglect after stroke. *Dement Neuropsychol* 2019; 13: 82–8.

- 17 Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS *et al.* Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 119–22.
- 18 Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The Functional Independence Measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987; 1: 6–18.
- 19 Pinto EB, Maso I, Vilela RN, Santos LC, Oliveira-Filho J. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. *Arq Neuro Psiquiatr* 2011; 69: 320–3.
- 20 Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1133–45.
- 21 Kinsbourne M. Mechanisms of unilateral neglect. Elsevier Science Publishers BV (North-Holland), 1987.
- 22 Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 569–99.
- 23 Làdavas E, Giulietti S, Avenanti A, Bertini C, Lorenzini E, Quinquinio C, Serino A. a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33(5): 647-62.
- 24 Lang N, Siebner HR, Ward NS *et al.* How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005; 22: 495–504.
- 25 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–9.
- 26 Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 10867–72.
- 27 Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: the future of therapy? *Man Ther* 2012; 17: 184–6.
- 28 Bang DH, Bong SY. Effect of combination of transcranial direct current stimulation and feedback training on visuospatial neglect in patients with subacute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 2759–61.
- 29 Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 11;11(11):CD009645.
- 30 Koo WR, Jang BH, Kim CR. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Somatosensory Recovery After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(7):507-513.
- 31 Yi YG, Chun MH, Do KH, Sung EJ, Kwon YG, Kim DY. The Effect of Transcranial

- Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(2):223-9.
- 32 Chao CC, Karabanov AN, Paine R, Carolina de Campos A, Kukke SN, Wu T, Wang H, Hallett M. Induction of motor associative plasticity in the posterior parietal cortex-primary motor network. *Cereb Cortex*. 2015;25(2):365-73.
- 33 Medendorp WP, Heed T. State estimation in posterior parietal cortex: Distinct poles of environmental and bodily states. *Prog Neurobiol*. 2019;183:101691.
- 34 Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci*. 2007;27:6815–6822.
- 35 Karabanov AN, Chao CC, Paine R, Hallett M. Mapping different intra-hemispheric parietal-motor networks using twin coil TMS. *Brain Stimul*. 2013;6:384–389.
- 36 Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 2013; 591: 1987–2000.
- 37 Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S *et al*. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2013; 6: 424–32.
- 38 Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A beginner's guide for design and implementation. *Front Neurosci* 2017; 11: 641.
- 39 Alonzo A, Brassil J, Taylor JL, Martin D, Loo CK. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2012; 5: 208–13.
- 40 Minelli C, Gondim FAA, Barreira AA, Dromerick AW. Rehabilitation of the upper extremity and basic activities of daily living in the first month after ischemic stroke: an international cohort comparison study. *Neurol Int* 2009; 1: e4.
- 41 Feigin VL, Norrving BO, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439–48.
- 42 Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study. *Brain* 1982; 105: 543–52.
- 43 Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N. Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 379–84.
- 44 Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Pizzamiglio L. The role of unilateral spatial neglect in rehabilitation of right brain-damaged ischemic stroke patients: a matched comparison. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 743–9.

- 45 Gottesman RF, Kleinman JT, Davis C, *et al.* Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology* 2008; 71: 1439–44.
- 46 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* 2010; 7: 20.
- 47 Fusco A, Iosa M, Venturiero V, *et al.* After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2014; 32: 301–12.

Como forma complementar aos dados e resultados já apresentados e discutidos nos artigos 1 e 2, encontra-se na Tabela 2 a análise descritiva dos desfechos.

Tabela 2. Análise descritiva dos desfechos dos pacientes com Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral incluídos no estudo

Grupo		Sham					A-ETCC					C-ETCC					p
		Av	Média	md	Dp	min	max	Média	md	dp	min	max	Média	md	dp	min	
BIT	D1	96,0	104,0	25,5	44,0	125,0	91,2	91,0	26,2	46,0	121,0	97,0	116,0	36,5	16,0	128,0	,452
BIT	D8	111,3	120,0	26,6	48,0	136,0	117,8	123,0	21,2	59,0	139,0	111,1	126,0	34,3	10,0	138,0	,645
BIT	D15	110,8	120,5	26,6	53,0	141,0	125,8	131,0	17,0	80,0	140,0	117,0	125,0	31,6	25,0	146,0	,194
CB	D1	11,9	12,5	4,4	5,0	21,0	10,1	8,0	7,2	0,0	26,0	9,7	10,0	3,4	3,0	15,0	,300
CB	D8	6,4	6,0	3,7	2,0	13,0	4,3	4,0	4,2	0,0	16,0	4,7	5,0	3,9	0,0	14,0	,187
CB	D15	3,9	4,0	2,7	0,0	11,0	1,9	1,0	2,0	0,0	7,0	2,8	3,0	3,2	0,0	13,0	,032
mRS	D1	3,5	4,0	0,7	2,0	4,0	3,1	3,0	1,2	1,0	5,0	3,3	4,0	1,0	1,0	4,0	,555
mRS	D8	2,9	3,0	1,0	1,0	4,0	2,6	3,0	1,1	1,0	4,0	2,9	3,0	1,0	1,0	4,0	,665
mRS	D15	2,8	3,0	1,1	1,0	4,0	2,1	2,0	1,2	0,0	4,0	2,6	3,0	1,1	1,0	4,0	,316
IB	D1	56,3	57,5	27,8	10,0	100,0	63,0	75,0	32,5	10,0	100,0	55,7	55,0	27,8	20,0	100,0	,792
IB	D8	70,3	72,5	23,9	30,0	100,0	80,0	90,0	21,5	35,0	100,0	68,3	65,0	26,6	30,0	100,0	,439
IB	D15	77,2	82,5	21,5	35,0	100,0	83,3	90,0	21,7	40,0	100,0	78,7	85,0	20,8	40,0	100,0	,611
MIF	D1	86,7	80,0	24,5	57,0	126,0	95,9	106,0	26,5	53,0	126,0	90,9	90,0	24,3	46,0	126,0	,695
MIF	D8	100,6	106,0	20,7	71,0	126,0	107,1	119,0	23,0	66,0	129,0	103,0	107,0	22,2	57,0	126,0	,690
MIF	D15	107,0	113,5	17,3	80,0	126,0	113,4	123,0	17,1	80,0	129,0	110,3	115,0	18,3	65,0	126,0	,482
NIHSS	D1	6,1	5,0	4,0	1,0	15,0	5,6	4,0	4,0	1,0	13,0	7,1	7,0	4,2	1,0	16,0	,589
NIHSS	D8	4,4	3,5	3,9	0,0	13,0	3,9	2,0	3,2	0,0	11,0	5,1	5,0	4,3	0,0	15,0	,792
NIHSS	D15	3,4	2,5	3,8	0,0	12,0	3,2	2,0	3,4	0,0	11,0	3,8	3,0	3,9	0,0	14,0	,877
EQ-5D	D1	10,5	10,5	2,8	5,0	15,0	9,9	9,0	2,8	6,0	15,0	10,6	11,0	2,4	5,0	13,0	,616
EQ-5D	D8	9,2	10,0	2,6	5,0	14,0	8,9	8,0	2,6	6,0	15,0	9,3	9,0	2,7	5,0	14,0	,828
EQ-5D	D15	8,1	8,0	2,4	5,0	13,0	8,1	8,0	2,6	5,0	15,0	8,2	8,0	2,3	5,0	13,0	,966

Av: Avaliação; BIT: Behavioral Inattention Test; CB: Catherine Bergergo; mRS: Escala de Rankin; IB: Índice de Barthel; MIF: Medida de Independência Funcional; EQ-5D: European quality of life-5 dimensions;

Observa-se que, ao comparar a média da pontuação do D1 com o D15 dos

desfechos avaliados houve melhora em todos os itens e em todos os grupos. Ressalta-se também que, apesar de não ter diferença estatística significativa entre os grupos na análise inicial dos dados, o grupo A-ETCC apresentou a melhor média na maioria dos desfechos na avaliação D15. O único desfecho que o grupo A-ETCC não apresentou a melhor média no D15 foi o da EQ-5D, o qual apresentou média igual ao grupo *sham*.

6. DISCUSSÃO

O AVC é considerado a segunda principal causa de morte (WANG et al., 2016) e incapacidade (VOS T et al., 2016) em todo mundo. O direcionamento das pesquisas em relação ao desenvolvimento de terapias e recursos eficazes para compor o processo de reabilitação de pacientes pós AVC é uma realidade atual. O uso da ETCC como recurso na reabilitação busca auxiliar o processo de reorganização cerebral para o alcance de melhores resultados funcionais.

O presente estudo, demonstra que ETCC anódica em P4 aplicada antes da fisioterapia foi eficaz na redução da NEU. O grupo de ETCC anódica apresentou 29% a mais pontuação da BIT, o que significa 29% a mais na redução das deficiências visuoespaciais, em comparação com o grupo *Sham*. Além disso, houve diminuição da gravidade do AVC (NIHSS) e melhora do nível de incapacidade (mRS) dos indivíduos com AVC após ambas as técnicas.

Assim como já demonstrado em outras disfunções pós AVC (FREGNI et al., 2021), a ETCC é um recurso complementar a reabilitação da NEU e os seus efeitos podem acelerar esse processo, resultando em maiores ganhos em comparação com a terapia convencional isolada. A ETCC associada a fisioterapia combina entrada periférica e central e dessa forma, garante melhor plasticidade sináptica e reaprendizagem de habilidades (SCHLAUG et al., 2008).

O efeito priming relacionado a ETCC, justificado por mudanças específicas de polaridade do potencial de membrana em repouso da célula e aumento na eficácia do receptor NMDA (NITSHE, PAULUS; 2000; IYER, SCHLEPER, WASSERMANN; 2003; SCHABRUN, CHIPCHASE; 2012), apresentou resultados clínicos melhores do que os alcançados com a fisioterapia isolada.

Na determinação do protocolo existem parâmetros relevantes que podem influenciar no resultado. Maior densidade da corrente, sessões mais frequentes e mais longas tendem a causar efeitos clínicos melhorados e mais duráveis para ETCC com objetivo de recuperação motora pós AVC (FREGNI et al., 2021). A terapia online (ETCC durante a fisioterapia) com ETCC, também parece ter mais efetividade do que a terapia off-line (ETCC no primeiro momento e fisioterapia após). No entanto, não se tem até o momento um estudo sistemático de como esses fatores interagem, principalmente quando direcionamos para pacientes com NEU pós AVC.

A hipótese de que a inibição do hemisfério contralesional através da estimulação catódica apresentaria melhora da NEU pós AVC em comparação com o grupo *Sham* não foi confirmada, o que sugere um papel adaptativo compensatório, não necessariamente negativo, desse hemisfério. De acordo com a hipótese de

desequilíbrio na inibição inter-hemisférica, a regulação negativa do hemisfério contralesional ou a regulação positiva do hemisfério ipsilesional podem melhorar a NEU ou deficiências motoras (KINSBOURNE, 1987; CORBETTA, SHULMAN, 2011). No entanto, as evidências não apóiam essa hipótese em pacientes com AVC. Com relação à recuperação motora do membro superior, foi demonstrado que o hemisfério contralesional pode desempenhar um papel adaptativo, em vez de não adaptativo, em alguns pacientes (BUETEFISCH, 2015). O mesmo princípio pode ser aplicado ao NEU. A fim de definir o papel dos hemisférios ipsilesional e contralesional em um indivíduo com NEU pós-AVC, biomarcadores são profundamente necessários. Compreender os mecanismos de plasticidade é crucial para adaptar intervenções de neuromodulação clinicamente relevantes. No entanto, nenhum biomarcador foi ainda validado para selecionar indivíduos com NEU pós-AVC para tratamento com intenções potencialmente mais eficazes de acordo com mecanismos de reorganização.

Foi possível observar melhor funcionalidade e qualidade de vida, sem diferença significativa entre os grupos, possivelmente como resultado da melhora da NEU e do efeito da fisioterapia, a qual foi realizada em todos os pacientes do estudo. A NEU é considerada um fator negativo importante que afeta o estado funcional, o resultado da reabilitação motora e tempo de permanência em uma unidade de reabilitação (SPACCAVENTO et al., 2017), porém não se tem descrito, até o momento, se a melhora da funcionalidade é proporcional a melhora da NEU.

A avaliação da autoeficácia do tratamento, não realizada no presente estudo, poderia fornecer informações relacionadas ao impacto da melhora da NEU na percepção da do paciente em relação a atividades funcionais. Hipotetizamos que haja um impacto da melhora da NEU nesse aspecto. Esse é um fator considerado limitação do estudo e sugestão para próximos.

O presente estudo clínico apresenta casuística maior do que os encontrados na literatura, com um protocolo de 15 sessões em pacientes com diagnóstico de AVC em estágio sub agudo, o que tem característica inovadora.. Além disso, é um estudo controlado, randomizado, duplo cego, multicêntrico, o que confere um potencial poder de impacto nas concepções teórica e terapêuticas da NEU após AVC.

A maioria dos ensaios de reabilitação com o objetivo de melhora da NEU pós AVC, tem sido limitada por amostras pequenas e de qualidade metodológica insuficiente (WINSTEIN et al., 2016), possivelmente pela baixa prevalência dessa condição em pacientes pós AVC.

Por fim, foram observados que fatores clínicos e socioeconômicos como

barreiras para a participação em ensaios de reabilitação nos países em desenvolvimento, os quais devem ser consideradas durante o planejamento metodológico de um ensaio de neuroreabilitação em países em desenvolvimento.

7.CONCLUSÃO

A ETCC Anódica (A-ETCC) foi eficaz e produziu efeito priming significativo para protocolo de fisioterapia, melhorando as deficiências visuoespaciais e reduzindo a NEU na fase subaguda do AVC.

Ambas técnicas (A-ETCC e C-ETCC) reduziram a gravidade do AVC e o nível de dependência funcional. O uso da ETCC anódica como recurso associado a fisioterapia é viável e potencialmente transformador no tratamento da NEU e deve ser considerado como uma ferramenta de efeito priming.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

CENTROS AUXILIARES NO ESTUDO

1. Universidade de São Paulo – Campus São Paulo

Responsável: Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto Atuação: Recrutamento e estimulação com objetivo de aumentar a casuística. A doutora responsável pelo centro é atualmente chefe do Grupo de Doenças Cerebrovasculares e do Laboratório de Neuroestimulação da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) e possui vasta experiência na área de neuromodulação com ETCC, inclusive esta é uma das suas principais linhas de pesquisa. Este centro possui uma Unidade de AVC e dessa forma espera-se que a taxa de recrutamento desse centro se mantenha similar a do centro principal do estudo.

2. Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto

Responsável: Prof. Adjunto Dr. Octavio Pontes-Neto e Profa. Dra. Taiza Elaine Grespan dos Santos-Pontelli Atuação: Recrutamento e estimulação com objetivo de aumentar a casuística. A doutora responsável pelo centro é Pesquisadora pós-doutora do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, participou do Intensive Course in Transcranial Magnetic Stimulation e do Intensive Course in Transcranial Direct Current Stimulation oferecido pelo Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Harvard, Boston, EUA, em 2011 e tem como uma de suas principais linhas de pesquisa a neuromodulação com ETCC. Este centro possui uma Unidade de AVC com 10 leitos e dessa forma espera-se que a taxa de recrutamento desse centro se mantenha similar a do centro principal do estudo.

3. Toronto Western Hospital - University Health Network

Responsável: Prof. Dr. Vitor Mendes Pereira Atuação: Análise cega dos desfechos e eventos adversos do estudo e suporte metodológico. O doutor responsável é médico neurologista e tem ampla experiência na área de AVC e pesquisas relacionadas a esta área. Está vinculado ao Toronto Western Hospital e a University Health Network.

10. REFERÊNCIAS

Agrell BM, Dehlin OI, Dahlgren CJ. Neglect in elderly stroke patients: a comparison of five tests. *Psychiatry Clin Neurosci.* 51(5):295-300. 1997.

Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurol.* 23:658-64. 1973.

Ajuriaguerra, J., Hecaen, H. *Le cortex cérébral.* Masson: Paris, 1 vol, 458p.1960.

Azouvi P, Olivier S, de Montety G, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Tesio L. Behavioral assessment of unilateral neglect: study of the psychometric properties of the Catherine Bergego Scale. *Arch Phys Med Rehabil*;84(1):51-7. 2003.

Azouvi P, Jacquin-Courtois S, Luauté J. Rehabilitation of unilateral neglect: evidence-based medicine. *Ann Phys Rehabil Med.* 60: 191–7. 2017.

Bai X, Guo Z, He L et al. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis *Neural Plast.* 1372138. 2019.

Barret A M, Boukrina O, Saleh S. Ventral attention and motor network connectivity is relevant to functional impairment in spatial neglect after right brain stroke. *Brain Cogn.* 129:16-24. 2019.

Bang, D. H., Bong, S. Y. Effect of combination of transcranial direct current stimulation and feedback training on visuospatial neglect in patients with subacute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* Sep; 27(9):2759-2761. 2015.

Baccini M, Paci M, Rinaldi LA. The Scale for Contraversive Pushing: A Reliability and Validity Study. *Neurorehabil Neural Repair.* Dec;20(4):468-72. 2006.

Benson DF, Segarra J, Albert ML. Visual agnosia-prosopagnosia. A clinicopathologic correlation. *Arch Neurol.* 30(4):307-10. 1974.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq*

Neuropsychiatr. 52:1-7. 1994.

Botega NJ, Borsoi MR, Zomignani MA et al - Transtornos de humor em enfermarias de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Rev Saúde Pública, 29:355-363. 1995.

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. Nature. 10(196):584–585. 1962.

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.

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.

Bowen, A., McKenna, K., Tallis, R. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. Stroke. 30:1196-202. 1999.

Buetefisch C M. Role of the Contralesional Hemisphere in Post-Stroke Recovery of Upper Extremity Motor Function. Front Neurol. 16;6:214. 2015.

Butter CM. Effect of stimuli in right hemispace on left-sided neglect in a line cancellation task. Neuropsychologia. 30(10):859-64. 1992.

Campbell WW. De Jong’s neurological examination. 6th ed. Lippincott, Philadelphia. 2005.

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.

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.

Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.*27(2):119-22. 2009.

Corbetta, M., Shulman, G. L. Spatial Neglect and Attention Networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 569–599. 2011.

Critchley, M. *The parietal lobes*. Arnold: Londres, 1 vol, 480p. 1953.

Cubelli, R. Definition: Spatial neglect. *Cortex*, 92, 320–321. 2017.

Dambeck, N., Sparing, R., Meister, I. G., Wienemann, M., Weidemann, J., Topper, R., et al. Interhemispheric imbalance during visuospatial attention investigated by unilateral and bilateral TMS over human parietal cortices. *Brain Res.* 1072:194–199. 2006.

Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 11;11(11):CD009645. 2020.

Edwards D, Fregni F. Modulating the healthy and affected motor cortex with repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke: development of new strategies for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 23:3–14. 2008.

Fan J, Li Y, Yang Y, Qu Y, Li S. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Unilateral Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 97(4):261-269. 2018.

Feinberg TE, Haber LD, Stacy CB. Ipsilateral extinction in the hemineglect syndrome. *Arch Neurol.* 47:802-4. 1990.

Ferber S, Karnath HO. How to assess spatial neglect--line bisection or cancellation tasks? *J Clin Exp Neuropsychol.* 23(5):599-607. 2001.

Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature clinical practice. Neurol.* 37:383-93. 2007.

Fregni F, El-Hagrassy M M, Pacheco-Barrios K et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders *International Journal of Neuropsychopharmacology* 24(4): 256–313. 2021.

Friedland, R. P., Weinstein, E. A. Hemi-inattention and hemisphere specialization: introduction and historical review. *Adv Neurol.* 18:1-13. 1977.

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 righthemispheric stroke. *Neurology.* 71:1439-44. 2008.

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.

Halligan PW, Marshall JC, Wade DT. Visuospatial neglect: underlying factors and test sensitivity. *Lancet.* 2(8668):908-11. 1989.

Halsband, U., Gruhn, S., Ettliger, G. Unilateral spatial neglect and defective performance in one half of space. *Int J Neurosci.* (3-4):173-95. 1985.

Harris-Love ML, Cohen LG. Noninvasive cortical stimulation in neurorehabilitation: a review. *Arch Phys Med Rehabil.* 87: S84–93. 2006.

Heilman, D. M., Van Den Abell, T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurol.* 30:327-30. 1980.

Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 5:708–12. 2006.

Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci.* 23: 10867–72. 2003.

Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology.* 64(5):872-5. 2005.

Kashiwagi, F. T., El Dib, R., Gomaa, H., Gawish, N., Suzumura, E. A., da Silva, T. R., Bazan, R. Noninvasive Brain Stimulations for Unilateral Spatial Neglect after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Neural Plasticity*. 2018.

Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil*. 1(1):6-18. 1987.

Keller I, Schindler I, Kerkhoff G, von Rosen F, Golz D. Visuospatial neglect in near and far space: dissociation between line bisection and letter cancellation. *Neuropsychologia*. 43(5):724-31. 2005.

Kim, M., Na, D. L., Kim, G.M., Adair, J. C., Lee, K. H. , Heilman, K. M. Ipsilesional neglect: behavioural and anatomical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 67:35-8. 1999.

Kinsbourne, M. Mechanisms of unilateral neglect. Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland). 1987.

Ko, M. K., Han, S. H., Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neuroscience Letters*, vol. 448, no. 2, pp. 171–174. 2008.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci*. 27:6815–6822. 2007.

Làdavas, E., Giuliotti, S., Avenantietal, A. "A-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect," *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 33, no. 5, pp. 647–662. 2015.

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.

Lhermitte, F., Cambier, J. Les perturbation somatognosiques en pathologie

nerveuse. Masson: Paris, 1 vol, 79p. 1961.

Lim JY, Kang EK, Paik N-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med.* 425:447-52. 2010.

Luvizutto GJ, Rizzati GR, Fogaroli MO *et al.* Treatment of unilateral spatial neglect after stroke using transcranial direct current stimulation (ELETRON trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 17: 479. 2016.

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. Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics, São Paulo* , v. 73, e131, 2018 .

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.*14:61-5. 1965.

Marques CLS, de Souza JT, Gonçalves MG *et al.* Validation of the Catherine Bergego Scale in patients with unilateral spatial neglect after stroke. *Dement Neuropsychol.* 13: 82–8. 2019.

Mesulam, M. M. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulated contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Phil Trans R Soc Lond B.* 354:1325-46. 1999.

McIntosh RD, Rossetti Y, Milner AD. Prism adaptation improves chronic visual and haptic neglect: a single case study. *Cortex.* 38:309–20. 2002.

Myllius V, Ayache SS, Zouari HG, Aoun-Sebaiti M, Farhat WH, Lefaucheur JP. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect. *Expert Rev Neurother.* 12(8):983-991. 2012.

Müri RM, Cazzoli D, Nef T, Mosimann U P, Hopfner S, Nyffeler T. Non-Invasive Brain Stimulation in Neglect Rehabilitation: An Update. *Front Hum Neurosci.* 7: 248. 2013.

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.

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

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.

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

Oldfield R C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9(1):97-113. 1971.

Pauly PJ. The political structure of the brain: cerebral localization in Bismarckian Germany. *Electroneurobiologia.* 14(1):25–32. 2005.

Pinto EB, Maso I, Vilela RN, Santos LC, Oliveira-Filho J. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. *Arq Neuropsiquiatr.* 69(2B):320-3. 2011.

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.

Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin. Neurophysiol.* 14(4):651–655. 2003.

Reeves RR, Bullen JA. Misuse of the Face-Hand Test for Psychogenic neurological deficits. *J Clin Psychiatry.* 55:8. 1994.

Riberto M, Miyazaki M H, Juca S S H et al. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *ACTA FISIATR.* 11(2): 72-76. 2004.

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.

Santos J J A, Costa T A, Guilherme J H et al. Adaptation and cross-cultural validation of the Brazilian version of the Warwick-Edinburgh mental well-being scale. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 61 (3). 2015.

Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line Bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurol.* 30:509-17. 1980.

Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: the future of therapy? *Man Ther.* 17: 184–6. 2012.

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

Schott, B., Michel, F., Michel, D., Dumas, R. Apraxie ideomotrice gauche avec main gauche anomique. Syndrome de ddconnexion calleuse. *Rev Neurol (Paris)*; 120:359-65. 1969.

Scrutinio, D., Lanzillo, B., Guida, P., Mastropasqua, F., Monitillo, V., Pusineri, M., et al. Development and validation of a predictive model for functional outcome after stroke rehabilitation: the Maugeri model. *Stroke.* 48: 3308–15. 2017.

Smit, M et al. Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study. *Neuropsychologia.* Jul;74:152-61. 2015.

Spaccavento S, Cellamare F, Falcone R et al. Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 60(6):376-381. 2017.

Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M. D., Kust, J., Harbe, H., Fink, G. R. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain.* 132; 3011-3020. 2009.

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.

Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med.* 413:162-5. 2009.

Starkstein S E, Fedoroff J P, Price T R, Leiguarda R & Robinson R G. Anosognosia in patients with cerebrovascular lesions: A study of causative factors. *Stroke.* 23:1446-1453. 1992.

Sunwoo, H., Kim, Y. H., Chang, W. H., Noh, S., Kim, E. J, Ko, M. H. Effects of dual 449 transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral 450 visuospatial neglect. *Neurosci Lett.* Oct 25; 554:94-98. 2013.

Swan, L. Unilateral Spatial Neglect. *Phys The.* 81:1572-80. 2001.

Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol.* 19:543–50. 2006.

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.

Teasell R, Salbach NM, Foley N, Mountain A, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019. *Int J Stroke.* 15(7):763-788. 2020.

Vanier M, Gauthier L, Lambert J, Pepin EP, Robillard A, Dubouloz CJ, et al. Evaluation of left visuospatial neglect: norms and discrimination power of two tests. *Neuropsychology.* 4:87-96. 1990.

Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 388(10053):1545–602. 2016.

Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al.

Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388(10053):1459–544. 2016.

Watson RT, Miller BD, Heilman KM. Evoked potential in neglect. *Arch Neurol*. 34:224-7. 1977.

Weintraub, S., Mesulam, M. M. Right cerebral dominance in spatial attention: further evidence based on ipsilateral neglect. *Arch Neurol*. 44:621-5. 1987.

Winstein, C. J. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 47:000-000. 2016.

Yi, Y. G., Chun, M. H., Do, K. H., Sung, E. J., Kwon, Y. G., Kim, D. Y. The Effect of 390 Transcranial Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke 391 Patients. *Ann Rehabil Med*. Apr; 40(2):223-229. 2016.

Zigmond A S, Snaith R P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 67(6):361-70. 1983.

11. ANEXOS

ANEXO 1. Publicação do Study Protocol – ELETRON Trial

Luvizutto et al. *Trials* (2016) 17:479
DOI 10.1186/s13063-016-1598-4

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Treatment of unilateral spatial neglect after stroke using transcranial direct current stimulation (ELETRON trial): study protocol for a randomized controlled trial

Gustavo José Luvizutto^{1,6*}, Gabriela Rizzo Soares Rizzati², Marcelo Ortolani Fogaroli², Rodrigo Thomazi Rodrigues², Priscila Watson Ribeiro¹, Hélio Rubens de Carvalho Nunes², Gabriel Pereira Braga³, Rafael Dalle Molle da Costa¹, Silméia Garcia Zanati Bazan⁴, Luiz Antônio de Lima Resende³, Adriana Bastos Conforto⁵ and Rodrigo Bazan³

Abstract

Background: Unilateral spatial neglect (USN) is characterized by the inability to report or respond to people or objects that are presented in the spatial hemisphere that is contralateral to the lesioned hemisphere of the brain. USN has been associated with poor functional outcomes and long stays in hospitals and rehabilitation centers. Noninvasive brain stimulation, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), has been used in people who have been affected by USN after stroke. The effects of such treatment could provide new insights for health professionals and policy-makers. The aim of this study will be to evaluate the effectiveness and safety of tDCS for USN after stroke.

Methods: A prospective randomized controlled trial with two parallel groups will be conducted, which will aim to recruit 60 patients with USN after ischemic or hemorrhagic stroke. Participants will be randomly placed into the following four treatment groups: (1) anodal tDCS over the right parietal lobe ($n = 15$), (2) cathodal tDCS over the left parietal lobe ($n = 15$), (3) a sham group of anodal tDCS over the right parietal lobe ($n = 15$), and (4) a sham group of cathodal tDCS over the left parietal lobe ($n = 15$). Blinded assessors will conduct two baseline assessments and one post-intervention assessment. The primary outcome measure will be the level of USN as assessed by the conventional Behavioral Inattention Tasks and the Catherine Bergego Scale. Secondary measures will include neurological capacity (based on the Scandinavian Stroke Scale), functional capacity (based on the Functional Independence Measure and Modified Rankin Scale), autonomy (based on the Barthel Index), and quality of life (based on the EuroQol-5D). Group allocation will be concealed, and all analyses will be based on an intention-to-treat principle.

Discussion: This study will explore the effects of more than 15 sessions of tDCS on the level of USN, functional capacity, autonomy, and quality of life in patients with USN after stroke. This proposed study has the potential to identify a new, evidence-based intervention that can enhance perception and independent living in patients with USN after stroke.

Trial registration: REBEC - RBR-78jvzx, registered on 13 March 2016.

Keywords: Stroke, Unilateral spatial neglect, Transcranial direct current stimulation

* Correspondence: gluvizutto@fmb.unesp.br
¹Rehabilitation Department, Botucatu Medical School, Professor Montenegro Ave, Botucatu, Brazil
⁶Botucatu School of Medicine, University Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, District of Rubião Junior, Botucatu, SP 18618-970, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

PROJETO: “Efeito da estimulação elétrica transcraniana na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral: ensaio clínico randomizado”
(Fapesp 2015/14231-0)

D0 – TRIAGEM PRESENCIAL

Paciente: _____

Iniciais: _____

Data Nascimento: _____

Registro HC: _____

1. IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Registro HC: _____

Raça: 1. Negra () 2. Branca () 3. Parda () 4. Amarela () 5. Outra () _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Escolaridade: _____ () anos de estudo

Data do último AVC: _____ () AVCH () AVCI

Data AVCs anteriores (se aplicável): _____

2. DADOS CLÍNICOS

a) Doenças associadas

() HAS () Controlada () Não-controlada

() Diabetes Mellitus () Controlada () Não-controlada

() Cardiopatia () Controlada () Não-controlada

() Arritmia cardíaca () Controlada () Não-controlada

() Insuf. Arterial periférica () Controlada () Não-controlada

() Pneumopatia () Controlada () Não-controlada

() Doença reumatológica () Controlada () Não-controlada

() Doença renal () Controlada () Não-controlada

() Enxaqueca () Controlada () Não-controlada

() Outras _____ () Controlada () Não-controlada

Etilismo : () Sim () Não MI por dia: _____

Parou? () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Tabagismo: () Sim () Não Maços por dia: _____

Parou? () Sim () Não Há quanto tempo? _____

b) Exame Físico

Pressão arterial: sistólica _____ mmHg Diastólica: _____ mmHg

Frequência cardíaca: _____ bpm

Dor durante à movimentação do ombro: () Sim () Não

Arritmia? () Sim () Não

c) Questionário de dominância manual de Edinburgh (-100 canhoto absoluto; 0 – ambidestro; + 100 destro absoluto)

Atividade (ANTES do evento)	Mão E	Mão D
Escrever ou distribuir as cartas de um baralho		
Desenhar ou encher de água um copo		
Jogar uma bola		
Utilizar um cinzeiro		
Utilizar uma escova de dentes		
Comer com um garfo		
Segurar uma vassoura (mão do alto)		
Acender um fósforo		
Segurar uma colher de sopa		
Abrir um pote (mão que segura a tampa)		
TOTAL		

Quociente de lateralidade (total D – total E / total D + total E) x 100

Q.L. = _____

3. AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

() AVC hemorrágico () AVC Isquêmico

Data do último AVC: _____

Teve AVCs prévios? (Datas e tipos) _____

Inclusão no protocolo: _____ (dias após AVC)

Lado da hemiparesia: () D () E

Data da internação: ____/____/____ Data da alta: ____/____/____

NIHSS entrada: _____ NIHSS alta: _____ mRS alta: _____

Nível de consciência durante internação (Glasgow): _____

TOAST:

- Grandes vasos Cardioembólico Pequenos vasos
 Outras causas: _____ Indeterminado

Bamford:

- TACS PACS LACS POCS

TOPOGRAFIA AVCI (Não aplicável se AVCH)

Hemisférios	ACAD	ACMD	ACPD	AcoAD
Subcortical	NbaseD	TálamoD	CSOD	Capint D

TOPOGRAFIA AVCH (Não aplicável se AVCI)

Frontal	Temporal	Parietal	Insular	Subcortical
				<input type="checkbox"/> Tálamo <input type="checkbox"/> Caudado <input type="checkbox"/> Putamen <input type="checkbox"/> Gl. Pálido

AVC hemorrágico: Volume do hematoma: _____ cm³

Etiologia AVCH

- HAS Angiopatia amiloide MAV
 OUTROS _____

Arquivos de Imagem ()

CT ou FLAIR AXIAL, T1 AXIAL ou Copiar CD

Tratamento realizado:

- Trombolítico Não-Trombolítico Cirúrgico

MEDICAÇÕES EM USO:

ESCALAS E TESTES

BIT-C: aplicação com material externo

1) Line crossing: _____ (máx. 36)

OBS: Desconsidera as 5 do meio

2) Letter cancellation: _____ (máx. 40)

OBS: Considera todas

3) Star cancellation: _____ (máx. 54)

OBS: Risca 2 estrelas pequenas para demonstração e não considera essas na contagem

4) Figure and shape copying (máx. 4)

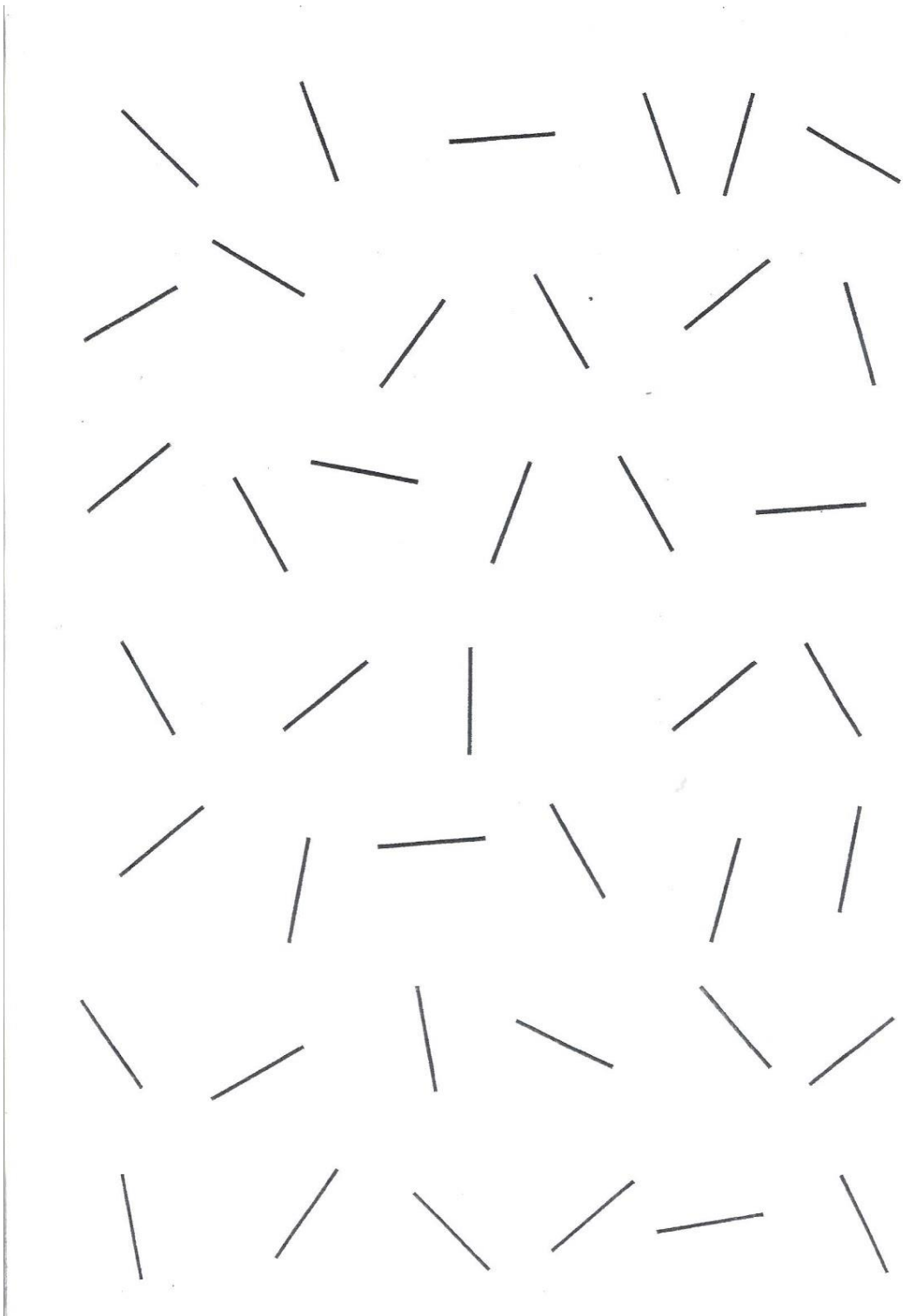
- Parte A: _____ (máx. 3)

- Parte B: _____ (máx. 1)

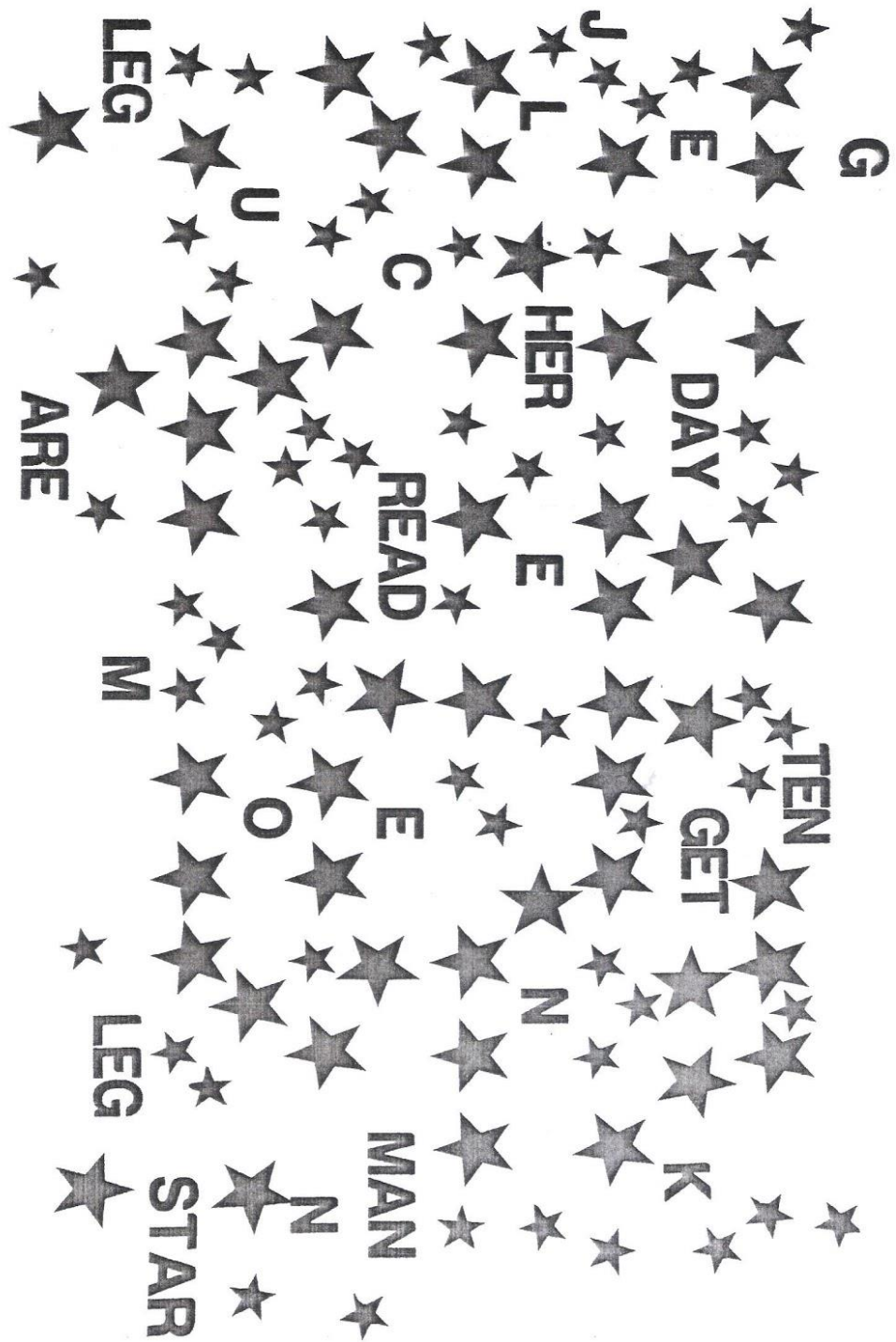
5) Line bisection: _____ (máx. 9)

6) Representational drawing: _____ (máx. 3)

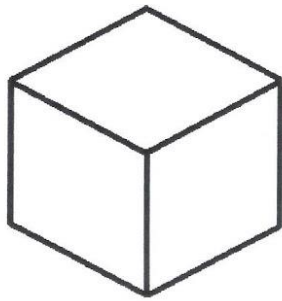
TOTAL BIT-C: _____ (máx. 146)



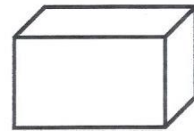
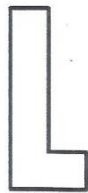
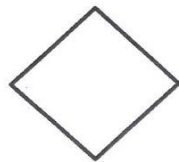
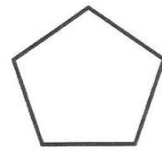
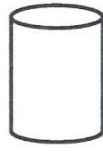
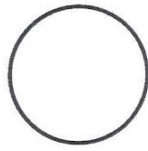
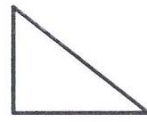
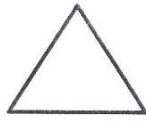
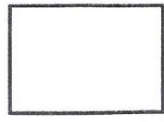
N X E A F W B I V A H C N R Y A O X G M A Z L A O D G
A F Z R U W A T B I L S C N K O X M A P Q V A
Q I O B G A V K Y D U P A A Z H V X Q A F W U A
B A S F M K A A E I H M A E U D P V A I B X H
T J R A S Z V K A C P J S A Y A C W I E G L
F N Z X E O . A L T H N F A C W I E G L
I A Q D M W G E F A V N L R A S B X M I D C M C R A H N
U A K C H T I G F S J O A U S R D P H N R G O A E V W
Y D A W L A A K A T M D C T V I R A K E X A F P
T A R R Y N K A S B W L U I B J Q O A Z Q A T S Y I
R H P B I A L K A G C A P R R P C H V A O G T B A
D A J S I A L F A J R E K A A I M D S H G A K F P C N
C Q T B A O S R J M F B A A I M D S H G A K F P C N
A L I D A W F P Z V O R U E J Y A R C A U E M R Y
S E L G H A B W A F G A H T T K A Q A U E M R Y











RELÓGIO

ROSTO DE UM HOMEM

BORBOLETA

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)

Marque com "X" a resposta que melhor corresponde como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

Ansiedade: s/ ansiedade de 0 a 8 (ímpares) Depressão: s/ depressão de 0 a 8 (pares)

1. Eu me sinto tenso ou contraído:			
3. A maior parte do tempo	2. Boa parte do tempo	1. De vez em quando	0. Nunca
2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:			
0. Sim, do mesmo jeito que antes	1. Não tanto quanto antes	2. Só um pouco	3. Já não sinto prazer em nada
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:			
3. Sim, de um jeito muito forte	2. Sim, mas não tão forte	1. Um pouco, mas isso não me preocupa	0. Não sinto isso
4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:			
0. Do mesmo jeito que antes	1. Atualmente um pouco menos	2. Atualmente bem menos	3. Não consigo mais
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:			
3. A maior parte do tempo	2. Boa parte do tempo	1. De vez em quando	0. Raramente
6. Eu me sinto alegre:			
3. Nunca	2. Poucas vezes	1. Muitas vezes	0. A maior parte do tempo
7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:			
0. Sim, quase sempre	1. Muitas vezes	2. Poucas vezes	3. Nunca
8. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:			
3. Quase sempre	2. Muitas vezes	1. De vez em quando	0. Nunca
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, com um frio na barriga ou um aperto no estômago:			
0. Nunca	1. De vez em quando	2. Muitas vezes	3. Quase sempre

10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:			
3. Completamente	2. Não estou mais me cuidando como deveria	1. Talvez não tanto quanto antes	0. Me cuido do mesmo jeito que antes
11. Eu me sinto inquieto, como se não pudesse ficar parado em lugar nenhum:			
3. Sim, demais	2. Bastante	1. Um pouco	0. Não me sinto assim
12. Fico animado esperando as coisas boas que estão por vir:			
0. Do mesmo jeito que antes	1. Um pouco menos que antes	2. Bem menos que antes	3. Quase nunca
13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:			
3. A quase todo momento	2. Várias vezes	1. De vez em quando	0. Não sinto isso
14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:			
0. Quase sempre	1. Várias vezes	2. Poucas vezes	3. Quase nunca

Ansiedade: [] questões (1,3,5,7,9,11,13)

Depressão: [] questões (2,4,6,8,10,12 e 14)

Pontuação: _____ Preenche critérios para depressão maior?

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

**S N Não
verificado**

a) () () () Idade acima de 18.

AVC isquêmico (primeiro evento ou não) há no

b) () () () mínimo 21 dias (3 semanas) e, no máximo 1 ano
confirmado por TC de crânio ou RM de encéfalo.

c) () () () BIT < 129

d) () () () TCLE assinado por paciente e pesquisador

e) () () () Disponibilidade do paciente em se comprometer com o cronograma de atividades da pesquisa.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

S	N	Não verificado	
a) ()	()	()	AVC cerebelar ou hemorrágico
b) ()	()	()	Deformidade articular em MMSS ou MMII
c) ()	()	()	Lesão de pele em região do eletrodo
d) ()	()	()	Implantes metálicos intracranianos
e) ()	()	()	Há chance de estar grávida?
f) ()	()	()	Crise epilética. Exceção: pacientes com crise única na primeira semana após AVC são elegíveis.
g) ()	()	()	Marca-passo
h) ()	()	()	Outras doenças neurológicas (ex: Parkinson)
i) ()	()	()	Problemas clínicos não controlados
j) ()	()	()	Cirurgia prévia no crânio, olhos ou cirurgias descompressivas
k) ()	()	()	Uso de medicações que interfiram na excitabilidade cortical
l) ()	()	()	Afasia ou problemas cognitivos importante
k) ()	()	()	Distúrbios visuais importantes

CONCLUSÃO

Incluído ()

Excluído definitivamente ()

Excluído momentaneamente ()

PROJETO: “Efeito da estimulação elétrica transcraniana na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral: ensaio clinico randomizado”
(Fapesp 2015/14231-0)

FISIOTERAPIA

Paciente: _____

Iniciais: _____

Data Nascimento: _____

Registro HC: _____

Decúbito Dorsal

- 1 () Ponte
- 2 () Ponte com rotação da cabeça para esquerda
- 3 () Ponte enquanto faz nomeação de letras no cartaz
- 4 () Exercícios de rolar para o lado afetado
- 5 () Exercícios de rolar para o lado não-afetado

Decúbito lateral para sentado

- 6 () Passar para sentado com fixação visual em objeto

Sentado

- 7 () Fixar objeto e realizar rotação da cabeça para direita e esquerda
- 8 () Rastrear letras no cartaz (da esquerda para direita)
- 9 () Rastrear letras no cartaz de cima para baixo

Sentado para em pé (com fixação visual em objeto)

- 10 () Com apoio de uma mesa a frente
- 11 () Sem apoio
- 12 () Em superfície plana
- 13 () Em superfície irregular (tapete, espuma)

Em pé (realizar movimentos da cabeça para direita e esquerda)

- 14 () Com apoio de uma mesa a frente
- 15 () Com apoio de meio auxiliar de locomoção (bengala, andador)
- 16 () Sem apoio
- 17 () Quina da parede para percepção
- 18 () No meio da sala

19 () Em cima da espuma ou tapete proprioceptivo

20 () Disco proprioceptivo ou mini-trampolim

Meia-Marcha (com rastreio visual)

21 () Com apoio em frente a mesa

22 () Sem suporte de uma mesa

23 () Com um dispositivo de auxiliar de locomoção

24 () Sem dispositivo auxiliar de locomoção

25 () Em pé perto de uma parede para apoio

26 () Coloque-se no meio de uma sala sem apoio

27 () Uma (1) perna no chão e uma (1) perna sobre um *step*

Deambulando (com rastreio visual)

28 () Com dispositivo auxiliar de marcha

29 () Sem dispositivo auxiliar de marcha

30 () Segurando uma bandeja

31 () Um pé na frente do outro

32 () Com movimentação cefálica

ANEXO 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr (a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “ **Efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral**”, que pretende estudar se a terapia por estimulação elétrica aplicada no couro cabeludo pode diminuir as dificuldades de se orientar no espaço, bem como observar se pode melhorar o seu desempenho nas atividades do cotidiano após a confirmação do diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral (AVC).

O Sr (a) foi selecionado (a) a participar dessa pesquisa por ter diagnóstico confirmado de acidente vascular cerebral e por encontrar-se com quadro clínico de negligência espacial unilateral, que é a dificuldade de responder qualquer estímulo (visual, sonoro, tato) que é fornecido do lado esquerdo do seu corpo.

A pesquisa constará de avaliação e diagnóstico da negligência espacial unilateral por meio de 3 testes, onde o senhor(a) terá que encontrar linhas e estrelas em uma folha de papel com duração média de 15 minutos. Após a confirmação, o senhor será sorteado para participar de um dos grupos de tratamento para negligência espacial unilateral, que será : a) grupo 1 – irá participar da estimulação elétrica cerebral não-invasiva aplicada no couro cabeludo ; b) grupo 2 – irá participar do grupo controle, que é aplicação da estimulação elétrica cerebral não invasiva com aparelho desligado. O senhor(a) será colocado sentado em uma cadeira confortável, e será aplicado duas esponjas umidas em seu couro cabeludo, tanto se estiver no grupo 1 ou nmo grupo 2. Após a colocação das esponjas, o aparelho de estimulação será ligado e durante o procedimento o senhor(a) poderá sentir leve desconforto e sensação de formigamento no couro cabeludo. A duração da sessão será de 20 minutos, e terá que ser repetida 3x na semana, durante 5 semanas. Todos os senhores(as) serão acompanhados nesse período por fisioterapeuta e terapeuta ocupacional da seção de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e realizarão a reabilitação até o final da pesquisa. Após o término da pesquisa o senhores(as) serão acompanhados por retornos periódicos no ambulatório de reabilitação da UNESP.

O conhecimento dessas características permite verificar se o estimulador elétrico aplicado no couro cabeludo pode melhorar sua percepção no espaço, bem como melhorar suas atividades do cotidiano e sua qualidade de vida.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em seu tratamento. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo de sua identidade e em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Orientador: Rodrigo Bazan, Rua José Salles, 492 – Jardim Paraíso- Botucatu/SP- Fone: (14) 3841-7433. E-mail: bazanr@fmb.unesp.br

Pesquisador: Gustavo José Luvizutto, Rua Dr. José Barbosa de Barros, 1076 – Jardim Paraíso – Botucatu/SP - Fone: (14) 3811-6049. E-mail: gluvizutto@fmb.unesp.br

PROJETO: “Efeito da estimulação elétrica transcraniana na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral: ensaio clinico randomizado”
(Fapesp 2015/14231-0)

AVALIAÇÃO D1

Paciente: _____

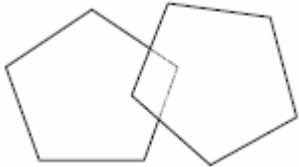
Iniciais: _____

Data Nascimento: _____

Registro HC: _____

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

AVALIAÇÃO	NOTA	VALOR
ORIENTAÇÃO TEMPORAL		
. Que dia é hoje?		1
. Em que mês estamos?		1
. Em que ano estamos?		1
. Em que dia da semana estamos?		1
. Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)		1
ORIENTAÇÃO ESPACIAL		
. Em que local nós estamos? (consultório, enfermaria, andar)		1
. Qual é o nome deste lugar? (hospital)		1
. Em que cidade estamos?		1
. Em que estado estamos?		1
. Em que país estamos?		1
MEMÓRIA IMEDIATA		
Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir, preste atenção, pois depois você terá que repeti-las novamente. (dê 1 ponto para cada palavra) Use palavras não relacionadas.		3
ATENÇÃO E CÁLCULO		
5 séries de subtrações de 7 (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). (Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrige). Ou: Soletrar a palavra mundo ao contrário		5
EVOCAÇÃO		
Pergunte quais as três palavras que o sujeito acabara de repetir (1 ponto para cada palavra)		3
NOMEAÇÃO		
Peça para o sujeito nomear dois objetos mostrados (1 ponto para cada objeto)		2
REPETIÇÃO		
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: Nem aqui, nem ali, nem lá. (considere somente se a repetição for perfeita)		1
COMANDO		
Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). (Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas)		3
LEITURA		
Mostre a frase escrita: FECHER OS OLHOS. E peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. (Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando)		1
FRASE ESCRITA		
Peça ao indivíduo para escrever uma frase. (Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim;		1

alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos)		
CÓPIA DO DESENHO		
Mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.		1
		
TOTAL		

Considerar apto para ingressar no programa pacientes com pontuação igual ou acima de 19, para analfabetos e pontuação igual ou acima de 24 para pessoas com escolaridade.

ESCALA DE CATHERINE BERGEGO

	Atividade	0	1	2	3
1	Omitir lavar o rosto ou se barbear do lado esquerdo				
2	Ajustar de maneira inadequada o lado esquerdo da manga da camisa ou barra da calça;				
3	Omitir alimentos localizados na parte esquerda do prato				
4	Esquecer a limpeza do lado esquerdo da boca após a refeição				
5	Dificuldade em direcionar espontaneamente o olhar para a esquerda;				
6	“Esquecer” do hemisfério esquerdo, tais como: membro superior não é colocado sobre o apoio de braço da cadeira de rodas; ou pé não é colocado sobre o apoio de pés da cadeira de rodas; ou subutilização das capacidades motoras residuais;				
7	Negligência auditiva, aos ruídos e às pessoas que se dirigem ao paciente pelo lado esquerdo;				
8	Colisões com objetos ou pessoas situadas à esquerda;				
9	Dificuldade de orientar-se para a esquerda em locais com os quais está familiarizado ou dentro do serviço de reabilitação;				

10	Dificuldade em encontrar objetos pessoais situados à esquerda no quarto ou no banheiro.				
TOTAL					

0 = Corresponde à ausência de negligência espacial unilateral para a tarefa considerada; 1 = Negligência espacial unilateral discreta, caracterizada por ligeira assimetria na exploração espacial, o paciente começa a tarefa pelo lado direito e vai lentamente para a esquerda, em etapas progressivas e com hesitação; O distúrbio é inconstante, ocasional, podendo aparecer somente em casos de fadiga ou emocionais; 2 = Negligência espacial unilateral moderada. O déficit de exploração espacial é nítido e constante, com omissões evidentes e regulares dos estímulos do lado esquerdo; 3 = Negligência espacial unilateral severa. O paciente praticamente nunca ultrapassa a linha média, ou a faz de modo ineficaz.

QUESTIONÁRIO DE ANOSOGNOSIA PARA HEMIPLEGIA

1. Por que você está aqui?
2. Qual é o seu problema?
3. Há algo de errado com seu braço ou perna?
4. Há alguma coisa errada com a sua visão?
5. Seu membro está fraco ou paralisado?
6. Qual a sensação do seu membro?

Se houver negativa nas respostas acima, peça o seguinte:

- A. (braço levantado) O que é isso?
- B. Você pode levantá-lo?
- C. Você claramente tem algum problema com isso?
- D. (peça para levantar os dois braços) Você pode ver que os dois braços não estão no mesmo nível?
- E. (solicitado a identificar os movimentos dos dedos dentro e fora do campo visual) Você tem algum problema com a sua visão?

Pontuação:

0: O distúrbio é relatado espontaneamente seguindo uma pergunta geral sobre as queixas do paciente (sem anosognosia)

1: O distúrbio é relatado apenas após uma pergunta específica sobre a força do membro do paciente ou sobre problemas visuais (anosognosia leve)

2: O transtorno só é reconhecido após sua demonstração através de técnicas de rotina de exame (anosognosia moderada).

3. Nenhum reconhecimento do transtorno (anosognosia grave)

TOTAL: _____

SCALE FOR CONTRAVERSIVE PUSHING (SCP)

		Sentado	Ortostatismo
A	Postura (simetria da postura espontânea)		
	1: severa inclinação do tronco com queda para o lado contralesional		
	0.75: severa inclinação do tronco sem queda		
	0.25: moderada inclinação do tronco sem queda		
	0: não há alteração na orientação/posição corporal		
		Total (max: 2)	
B	Extensão (uso do braço/perna com a superfície de contato)		
	1: realiza em repouso		
	0.5: realiza somente durante a mudança de postura		
	0: não há extensão		
		Total (max: 2)	

C	Resistência (resistência à correção passiva da postura)		
	1: Resistência é mostrada		
	0: Resistência não é mostrada		
		Total (max: 2)	

ESCALA DE AVC DO NIH

1a. Nível de consciência	<p>0: Alerta, responde com entusiasmo</p> <p>1: Não alerta, mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage</p> <p>2: Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados)</p> <p>3: Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido, arreflexo</p>
1b. Perguntas de nível de consciência	<p>0: Responde ambas as perguntas corretamente</p> <p>1: Responde uma questão corretamente</p> <p>2: Não responde a nenhuma questão corretamente</p>
1c. Comandos de nível de consciência	<p>0: Realiza ambas as tarefas corretamente</p> <p>1: Realiza uma tarefa corretamente</p> <p>2: Não realiza nenhuma tarefa corretamente</p>
2. Melhor olhar	<p>0: Normal</p> <p>1: Paralisia parcial do olhar. Este escore é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar</p> <p>2: Desvio forçado ou paresia total não revertida por manobra oculocefálica.</p>
3. Visual	<p>0: Sem perda visual</p> <p>1: Hemianopsia parcial</p> <p>2: Hemianopsia completa</p>

	3: Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical)
4. Paralisia Facial	<p>0: Movimentos normais simétricos</p> <p>1: Paralisia leve (perda da prega nasolabial, assimetria no sorriso)</p> <p>2: Paralisia facial (paralisia total ou quase total da região inferior da face)</p> <p>3: Paralisia completa (ausência de movimentos faciais das regiões superiores e inferiores da face)</p>
5. Motor de membros superiores	<p>0: Sem queda; mantém o membro 90° (ou 45°) por 10 seg.</p> <p>1: Queda; mantém o membro 90° (ou 45°) mas cai antes de completados 10 seg.; não bate na cama ou outro suporte</p> <p>2: Algum esforço contra a gravidade; membro não atinge ou não mantém 90° (ou 45°), cai na cama mas tem alguma força contra a gravidade</p> <p>3: Nenhum esforço contra a gravidade; membro despensa</p> <p>4: Nenhum movimento</p> <p>N : Amputação, fusão de articulação; explique: 5a = Braço esquerdo; 5b = Braço direito</p>
6. Motor de membros inferiores	<p>0: Sem queda, mantém a posição da perna em 30° por 5 segundos</p> <p>1: Queda; perna cai próximo ao final do período de 5 seg. mas não bate na cama</p> <p>2: Algum esforço contra a gravidade; perna cai na cama próximo aos 5 seg. mas tem alguma força contra a gravidade</p> <p>3 : Nenhuma força contra a gravidade; perna cai na cama imediatamente</p> <p>4: Nenhum movimento</p> <p>N : Amputação, fusão de articulação: Explique: 6a = Perna esquerda; 6b = Perna direita</p>
7. Ataxia de membros	<p>0: Ausente</p> <p>1: Presente em um membro</p> <p>2: Presente em dois membros</p>
8. Sensibilidade	<p>0: Normal; nenhuma perda</p> <p>1: Perda sensorial leve a moderado; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou é abafada do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar mas o paciente está ciente que está sendo tocado</p> <p>2: Perda de sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado</p>

9. Linguagem	<p>0: Sem afasia, normal</p> <p>1: Afasia leve a moderada; perda óbvia na fluência ou facilidade da compreensão, sem limitação significativa nas idéias expressas ou na forma de expressão. A redução da fala e/ou compreensão, entretanto, torna a conversação sobre o material fornecido difícil ou impossível. Por ex., na conversa sobre o material fornecido o examinador consegue identificar o quadro ou nome a partir da resposta do paciente</p> <p>2: Afasia grave: toda a comunicação é através de expressões fragmentadas; grande necessidade de inferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte. Faixa de informação que pode ser trocada é limitada; o ouvinte carrega o fardo da comunicação. O examinador não consegue identificar o que é fornecido pela resposta do paciente</p> <p>3: Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva</p>
10. Disartria	<p>0: Normal</p> <p>1 : Leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses, pode ser entendido com alguma dificuldade</p> <p>2: Grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de afasia ou com afasia desproporcional, ou é mudo/anártrico</p> <p>N: Intubado ou outra barreira física; explique:</p>
11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência)	<p>0: Nenhuma anormalidade</p> <p>1: Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal ou extinção à estimulação</p> <p>bilateral simultânea em uma das modalidades sensoriais</p> <p>2: Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço.</p>

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

0	Assintomático.
1	<p>Sintomas sem incapacidade.</p> <p><i>Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias.</i></p>
2	<p>Incapacidade leve.</p> <p><i>Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda.</i></p>
3	Incapacidade moderada.

	<i>Requer alguma ajuda para as suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa.</i>
4	Incapacidade moderada a grave. <i>Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de realizar suas atividades sem ajuda.</i>
5	Incapacidade grave. <i>Limitado a cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante.</i>
6	Óbito.

ESCALA DE BARTHEL

1) Como você realiza as suas refeições ?

- () 10 – Independente. Capaz de comer por si só em tempo razoável. A comida pode ser cozida ou servida por outra pessoa.
- () 5 – Necessita de ajuda para se cortar a carne, passar a manteiga, porém é capaz de comer sozinho.
- () 0 – Dependente. Necessita ser alimentado por outra pessoa.

2) Como você toma seu banho ?

- () 5 – Independente. Capaz de se lavar inteiro , de entrar e sair do banho sem ajuda e de fazê-lo sem que outra pessoa supervisione.
- () 0 – Dependente. Necessita de algum tipo de ajuda ou supervisão.

3) Como você se veste ? (Parte superior e inferior do corpo)

- () 10 – Independente. Capaz de vestir- se e despir-se sem ajuda.
- () 5 – Necessita ajuda. Realiza todas as atividades pessoais sem ajuda mais da metade das tarefas em tempo razoável.
- () 0 – Dependente. Necessita de alguma ajuda.

4) Como você realiza seus asseios ?

- () 5 – Independente. Realiza todas as atividades pessoais sem nenhuma ajuda; os componentes necessários podem ser providos por alguma pessoa.
- () 0 – Dependente. Necessita alguma ajuda.

5) Como é sua evacuação ?

- () 10- Contínente. Não apresenta episódios de incontinência.
- () 5 – Acidente ocasional. Menos de uma vez por semana necessita de ajuda para colocar enemas ou supositórios.
- () 0 – Incontinente. Mais de um episódio semanal.

6) Como é sua micção . Como você a realiza ?

- () 10 – Contínente. Não apresenta episódios. Capaz de utilizar qualquer dispositivo por si só (sonda , urinol ,garrafa).
- () 5 – Acidente ocasional. Apresenta no máximo um episódio em 24 horas e requer ajuda para a manipulação de sondas ou de outros dispositivos.
- () 0 – Incontinente. Mais de um episódio em 24 horas.

7) Como você vai ao banheiro ?

- () 10 – Independente. Entra e sai sozinho e não necessita de ajuda por parte de outra pessoa.
- () 5 – Necessita ajuda.Capaz de mover-se com uma pequena ajuda; é capaz de usar o banheiro. Pode limpar-se sozinho.
- () 0 – Dependente. Incapaz de ter acesso a ele ou de utilizá-lo sem ajuda maior.

8) Como você realiza as suas transferências (cama , poltrona , cadeira de rodas) ?

- () 15 – Independente. Não requer ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira nem para entrar ou sair da cama.
- () 10 – Mínima ajuda. Incluindo uma supervisão ou uma pequena ajuda física.
- () 5 – Grande ajuda. Precisa de uma pessoa forte e treinada.
- () 0 – Dependente necessita um apoio ou ser levantado por duas pessoas. É incapaz de permanecer sentada.

9) Como você realiza a deambulação (locomoção , caminhar) ?

- () 15 – Independente. Pode andar 50 metros ou seu equivalente em casa sem ajuda ou supervisão. Pode utilizar qualquer ajuda mecânica exceto andador. Se utilizar uma prótese, pode colocar a prótese nela e tirar sozinha.
- () 10 – Necessita ajuda. Necessita supervisão ou uma pequena ajuda por parte de outra pessoa ou utiliza andador.
- () 5 - Cadeira de rodas independente, incluindo esquinas e > 50 metros
- () 0 – Imóvel ou < 50 metros

10) Como você realiza a subida e descida de escadas ?

- () 10 – Independente. Capaz de subir e descer um piso sem ajuda ou supervisão.
- () 5 – Necessita ajuda. Necessita de ajuda ou supervisão.
- () 0 – Dependente. É incapaz de subir e descer degraus.

MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL (MIF)

Níveis	Independência	
	7 Independência completa (em segurança, em tempo normal)	Sem
	6 Independência modificada (ajuda técnica)	Ajuda
	Dependência modificada	
	5 Supervisão	Com
	4 Ajuda Mínima (indivíduo \geq 75%)	Ajuda
	3 Ajuda Moderada (indivíduo \geq 50%)	
	Dependência Completa	
2 Ajuda máxima(indivíduo \geq 25%)		
1 Ajuda Total (indivíduo \geq 0%)		
Auto-Cuidados		
A. Alimentação		
B. Higiene pessoal		
C. Banho (lavar o corpo)		
D. Vestir metade superior		
E. Vestir metade inferior		
F. Utilização do vaso sanitário		
Controle de Esfíncteres		
G. Controle da Urina		
H. Controle das Fezes		
Mobilidade		
<i>transferências</i>		
I. Leito, cadeira, cadeira de rodas		

J. Vaso sanitário	
K. Banheira, chuveiro	
Locomoção	
L. Marcha / cadeira de rodas	
M. Escadas	
Comunicação	
N. Compreensão	
O. Expressão	
Cognição Social	
P. Interação Social	
Q. Resolução de problemas	
R. Memória	
Total	

THE EUROPEAN (5D) QUALITY OF LIFE SCALE

Por favor aponte quais afirmações melhor descrevem seu estado de saúde hoje, marcando uma das afirmativas em cada grupo abaixo,

1. Mobilidade

Em relação a sua saúde atualmente, quais das afirmativas abaixo melhor descrevem a sua mobilidade?

- 1- Não tenho problemas em me locomover
- 2- Tenho alguma dificuldade em me locomover
- 3- Estou restrito ao leito

2. Cuidado Pessoal

Em relação a sua saúde atualmente, quais das afirmativas abaixo melhor descrevem seus cuidados pessoais?

- 1- Não tenho problema ou dificuldade em me cuidar
- 2- Tenho alguma dificuldade em me vestir ou tomar banho
- 3- Não consigo me vestir ou tomar banho sozinho

3. **Atividades usuais**

Em relação a sua saúde atualmente, quais das afirmativas abaixo melhor descrevem suas atividades habituais como trabalho, tarefas domésticas, família e lazer?

- 1- Não tenho problemas em fazer minhas atividades habituais
- 2- Eu tenho algum problema em realizar minhas atividades habituais
- 3- Não consigo realizar minhas tarefas habituais.

4. **Dor/desconforto**

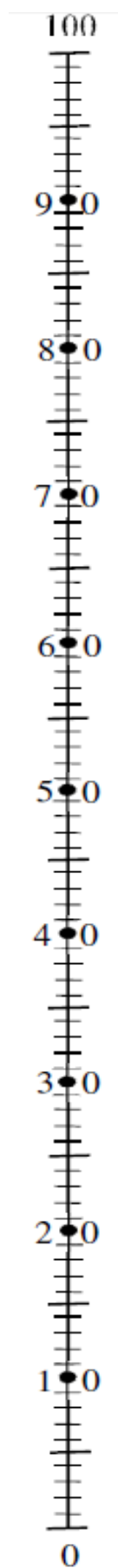
Em relação a sua saúde atualmente, quais das afirmativas abaixo melhor descrevem qualquer dor ou desconforto que você possa estar sofrendo?

- 1- Não tenho nenhuma dor ou desconforto
- 2- Tenho dor e desconforto moderado
- 3- Tenho dor e desconforto extremos

5. **Ansiedade/depressão**

Em relação a sua saúde atualmente, quais das afirmativas abaixo melhor descrevem qualquer ansiedade ou depressão que você possa estar sofrendo?

- 1- Não tenho ansiedade ou depressão
- 2- Tenho ansiedade e depressão moderados
- 3- Estou extremamente ansioso ou deprimido



PROJETO: “Efeito da estimulação elétrica transcraniana na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral: ensaio clinico randomizado”
(Fapesp 2015/14231-0)

AVALIAÇÃO D8 ()

AVALIAÇÃO D15 ()

Paciente: _____

Iniciais: _____

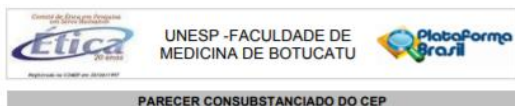
Data Nascimento: _____

Registro HC: _____

Contém:

- BIT (Semelhante ao anexado no D0)
- Catherine Bergego, NIHSS, Escala Modificada de Rankin, Barthel, MIF, EuroQol (semelhante ao anexado em D1)

ANEXO 7. Aprovação do Comitê de Ética - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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: 5

CAAE: 41171315.8.1001.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

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

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Participação Hospital do Canadá para análise do estudo

Justificativa: A proposta é que o Professor Vitor do Hospital Ocidental de Toronto - Rede de

Data do Envio: 20/09/2018

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.015.984

Apresentação da Notificação:

Trata a presente notificação de inclusão de um pesquisador externo para realizar análise cega dos desfechos do estudo.

Objetivo da Notificação:

Avaliar a notificação de inclusão de pesquisador externo no presente projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

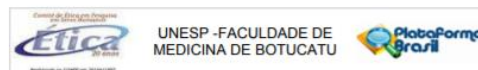
Já avaliados.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

De acordo com o pesquisador, é enviada carta de anuência ao convite do Professor Vitor Mendes Pereira vinculado à Divisão de Neuroradiologia (Departamento Conjunto de Imagiologia Médica; Divisão de Neurocirurgia - Departamento de Cirurgia) Hospital Ocidental de Toronto - Rede de

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

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 3.015.984

Saúde Universitária, cujo papel dele no estudo será de análise de desfechos como avaliador cego para que não haja viés na avaliação. É incluída a carta de aceite do referido docente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já avaliados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da notificação apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de novembro de 2018, o documento enviado na forma de "NOTIFICAÇÃO", encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Anuencia_participacao_Canada_desfec_hos_inglis_portugueses.pdf	20/09/2018 09:55:08	Gustavo José Luvizutto	Postado
Outros	Encaminhamento_participacao_Avaliador_Cego_de_Desfechos.doc	20/09/2018 10:11:36	Gustavo José Luvizutto	Postado
Outros	Anuencia_vitor_modelo_portugueses_orig_nal.doc	20/09/2018 10:13:14	Gustavo José Luvizutto	Postado

Situação do Parecer:

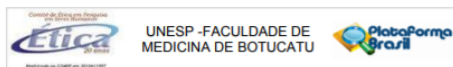
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 3.015.984

BOTUCATU, 12 de Novembro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenadora(s))

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

Página 03 de 03



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Adriana Bastos Conforto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41171315.8.2002.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.297.595

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral", sob número CAAE: 41171315.8.2002.0068.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar o efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na síndrome de negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral do hemisfério direito. - Avaliar o efeito da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta na capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de negligência espacial unilateral após Acidente Vascular Cerebral do hemisfério direito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos descritos relacionados ao procedimento: Sensação de formigamento durante a aplicação; lesão da epiderme. Benefícios: Possível melhora no desempenho dos testes de percepção visoespacial; diminuição da incapacidade funcional; melhora da qualidade de vida, caso o estudo tenha êxito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com síndrome de negligência espacial unilateral (NEU) após AVC. O racional para o presente estudo está bem

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 9º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2061-7585 **Fax:** (11)2061-7585 **E-mail:** cappelusq.admin@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.297.595

fundamentado, com respaldo em estudos já existentes na literatura, que corroboram para a seguinte hipótese: "O uso da estimulação elétrica transcraniana por corrente direta em pacientes com negligência espacial unilateral após AVC apresenta melhora do desempenho em testes de cancelamento e bissecção de linhas, além de reduzir a incapacidade e melhorar a qualidade de vida." Os critérios de inclusão e exclusão estão bem estabelecidos, destacando-se que, entre outros critérios, serão excluídos indivíduos com instabilidade clínica, quadro de comprometimento cognitivo grave, e afasia global. Os grupos a serem randomizados estão bem definidos [(1- tratamento com EETC; 2 – controle (sham)], assim como os procedimentos aos quais serão submetidos. O tamanho da amostra está definido (15 em cada grupo). Os desfechos a serem analisados estão também descritos.

Quanto à intervenção, a estimulação elétrica transcraniana por corrente direta (EETCD) será aplicada por 15 sessões, 2 vezes por semana, durante 7,5 semanas. Todos os participantes receberão reabilitação para AVC, com média de 1 hora de fisioterapia imediatamente após todas as sessões de EETCD, independente do grupo alocado. Estes subgrupos (alocações no grupo de intervenção) se diferenciam pelo local a ser aplicada a EETCD. Merece destaque o seguinte comentário, relativo à intervenção com EETCD: Trata-se de um procedimento já amplamente descrito, principalmente desde a década de 1960 em diferentes estudos. O pesquisador menciona, no estudo original, o exemplo de estudo com 15 pacientes com diagnóstico de negligência espacial unilateral por lesão no lobo parietal direito após AVC foram submetidos à polarização anódica por EETCD na região parietal posterior, resultando em melhora do desempenho para cancelamento de figuras e bissecção de linhas. Portanto, pode ser considerado um procedimento seguro, sendo avaliado agora sua eficácia especificamente na Negligência Espacial Unilateral após AVC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro, sendo nele explicados de forma clara, os procedimentos adotados nos três subgrupos possíveis de intervenção, em que o possível participante de pesquisa seja alocado. Sem objeções quanto ao TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, sem objeções.

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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 9º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2061-7585 **Fax:** (11)2061-7585 **E-mail:** cappelusq.admin@hc.fm.usp.br

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_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1219414.pdf	28/02/2019 16:15:13		Aceito
Folha de Custo	FRADRIANABASTOSCONFORTO2802.pdf	28/02/2019 16:14:37	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	adrianadanieleprojetoassinado145.pdf	26/02/2019 10:43:02	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	cartaanuenciencia.pdf	18/02/2019 19:11:51	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	18/02/2019 19:11:08	Adriana Bastos Conforto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE180219.docx	18/02/2019 18:57:51	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	proj2901semhifen.docx	18/02/2019 18:14:55	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartas.pdf	18/02/2019 17:56:39	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	18/02/2019 17:46:13	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	parecer.pdf	21/12/2018 09:46:53	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	Encaminhamento_emenda2_ao_cep.pdf	13/08/2018 18:49:23	Gustavo José Luvizutto	Aceito
Outros	Encaminhamento_emenda2_ao_cep.doc	13/08/2018 16:40:02	Gustavo José Luvizutto	Aceito
Outros	Emenda.docx	01/05/2018 16:02:44	Gustavo José Luvizutto	Aceito
Outros	Ofício - Resposta II.pdf	20/03/2015 16:52:02		Aceito
Outros	Ofício - Resposta.doc	06/03/2015 15:36:54		Aceito
Outros	Declaração HC.pdf	30/01/2015		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 9º andar
 Bairro: Conquiza Cesar
 UF: SP Município: SAO PAULO CEP: 05.403-010
 Telefones: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelaj.adm@mc.usp.br

Outros	Declaração HC.pdf	13/00/20		Aceito
Outros	Chefe Reabilitação.pdf	28/01/2015 11:58:44		Aceito
Outros	Chefe departamento.pdf	28/01/2015 11:58:32		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Maio de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 9º andar
 Bairro: Conquiza Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO CEP: 05.403-010
 Telefones: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelaj.adm@mc.usp.br

Aprovação do Comitê de Ética - FMRP – USP (Ribeirão Preto)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Área Temática: Neuropsiquiatria

Investigador: Taiza Elaine Grespan dos Santos

Versão: 2

CAAE: 41171315.8.2001.5440

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

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.249.068

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto multicêntrico cujo centro coordenador é o HCFMB - UNESP.

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 biseção 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 semana da última sessão por avaliador cego. Desfecho primário: grau de negligência espacial unilateral por meio dos testes de cancelamento e biseção e escala de Catherine Bergego. Desfecho secundário: grau de incapacidade funcional, autonomia e qualidade de vida. Análise

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefones: (16)302-2228 Fax: (16)303-1144 E-mail: cep@fmrp.usp.br

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:

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:

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego com pacientes com síndrome de negligência espacial unilateral (NEU) após AVC. Serão incluídos AVC de ambos os sexos, de 18 a 85 anos, com isquemia ou hemorragia no lobo parietal direito de maneira direta, ou indireta – região tempo-parietal, parieto-occipital, confirmados por tomografia computadorizada ou ressonância magnética com diagnóstico objetivo de negligência espacial unilateral. 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 com diagnóstico de AVC após a alta hospitalar serão encaminhados ao setor de Reabilitação. Todos os indivíduos com lesão do hemisfério direito confirmado por tomografia ou ressonância magnética serão convidados a participar da pesquisa, e o paciente, familiar ou responsável assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido. 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 biseção de linhas. Após a confirmação diagnóstica, os pacientes com NEU serão randomizados em dois grupos: 1 – tratamento com EETC; 2 – controle (sham). Antes e após as sessões, os indivíduos serão avaliados por meio da escala de Catherine Bergego, escala escandinava de AVC.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefones: (16)302-2228 Fax: (16)303-1144 E-mail: cep@fmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.249.055

medida de independência funcional, escala de Barthel, escala modificada de Rankin e escala de qualidade de vida. Os Pacientes serão alocados aleatoriamente em proporção 1:1 para os dois grupos de estudo. O programa de distribuição aleatória será gerado por computador próprio utilizando gerador de números aleatórios por um coordenador do estudo. Todos os participantes receberão reabilitação para AVC, com média de 1 hora de fisioterapia e 1 hora de terapia ocupacional por dia. A ETCC será aplicada 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 semana da última sessão por um avaliador cego.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos AVC de ambos os sexos, de 18 a 85 anos, com isquemia ou hemorragia no lobo parietal direito de maneira direita, ou indireta – região tempo-parietal, parieto-occipital, confirmados por tomografia computadorizada ou ressonância magnética com diagnóstico objetivo de negligência espacial unilateral.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos indivíduos que não preencham critérios objetivos para negligência espacial unilateral, AVC prévio, demência pré-existente, afasia global, distúrbios visuais prévios ou outras doenças neurológicas associadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados na resposta de pendência:

- Parecer UE_versao20.pdf

- Projeto_pesquisa_versao20.pdf

- Aprovacao_orcamento_versao20.pdf

- Orcamento_eletron_trial_centros_versao20.pdf

- TCLE_HCRP_versao20.pdf

- Carta_versao20.pdf

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 2.0, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2.0 - Hospital das clínicas de Ribeirão Preto 25Março2019, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

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

Página 05 de 08

Continuação do Parecer: 3.249.055

Outros	Declaracao_Orcamento.pdf	23.29.45	dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	31/07/2019 23.04.13	Luan Rafael Aguiar dos Santos	Aceito
Outros	Eletron_Trial_Escalas_avalicao_D8_e_D15.pdf	30/10/2018 12.29.59	Fernanda Cristina Winkler	Aceito
Outros	Eletron_Trial_Escalas_avalicao_D1.pdf	30/10/2018 12.29.49	Fernanda Cristina Winkler	Aceito
Orcamento	ELETRON_TRIAL_Orcamento_Centros.xlsx	30/10/2018 09.13.33	Fernanda Cristina Winkler	Aceito
Outros	Encaminhamento_emenda2_ao_cep.pdf	13/08/2018 18.40.23	Gustavo José Luzibuffo	Aceito
Outros	Encaminhamento_emenda2_ao_cep.doc	13/08/2018 18.40.02	Gustavo José Luzibuffo	Aceito
Outros	Emenda.docx	01/05/2018 18.02.44	Gustavo José Luzibuffo	Aceito
Outros	Ofício - Resposta II.pdf	20/03/2019 18.52.02		Aceito
Outros	Ofício - Resposta.doc	06/03/2019 15.36.54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Gustavo PhD.doc	30/01/2015 13.58.07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	30/01/2015 13.57.38		Aceito
Outros	Declaração HC.pdf	30/01/2015 13.00.20		Aceito
Outros	Chefe Reabilitação.pdf	28/01/2015 11.58.44		Aceito
Outros	Chefe departamento.pdf	28/01/2015 11.58.32		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

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

Página 06 de 08

Continuação do Parecer: 3.249.055

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado. Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PRCRTO_1218411.pdf	25/03/2019 23.46.26		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer UE_versao20.pdf	25/03/2019 23.44.04	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_versao20.pdf	25/03/2019 23.36.50	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_orcamento_versao20.pdf	25/03/2019 23.35.29	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Orcamento	Orcamento_eletron_trial_centros_versao20.pdf	25/03/2019 23.35.13	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HCRP_versao20.pdf	25/03/2019 17.25.43	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Outros	Carta_versao20.pdf	25/03/2019 17.25.08	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Resumo Anexado pelo Pesquisador	Carta_Circular_CONEP.pdf	31/03/2019 11.28.27	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Declaração de Participação	Lista_atualizacao_centros_participantes_FMRP.pdf	21/03/2019 11.28.26	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Declaração de Participação	Anuencia_participacao_Canada_descricao_instituiçoes.pdf	10/02/2019 17.40.01	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Declaração de Participação	Lista_centros_participantes_FMRP.pdf	10/02/2019 17.39.21	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ELETRON_TRIAL_HCRP.pdf	07/02/2019 13.43.36	DIANDRA BOSI FAVORETTO	Aceito
Cronograma	Cronograma.odt	01/02/2019 09.31.40	Luan Rafael Aguiar dos Santos	Aceito
Outros	Declaracao_Orcamento.pdf	31/07/2019	Luan Rafael Aguiar dos Santos	Aceito

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

Página 07 de 08

Continuação do Parecer: 3.249.055

RIBEIRÃO PRETO, 08 de Abril de 2019

Assinado por:
MARCIA GUIMARAES VILLANOVA
(Coordenadora(a))

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

Página 08 de 08