



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

ERIVELTON DE AGUIAR FERREIRA

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) SOBRE O HUMOR EM INDIVÍDUOS
COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

RIO DE JANEIRO

2022

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e Informação – SBI – UNISUAM

616.2 Ferreira, Erivelton de Aguiar.

F383e Efeito agudo da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) sobre o humor em indivíduos com COVID-19: um ensaio clínico randomizado controlado / Erivelton de Aguiar Ferreira. – Rio de Janeiro, 2022.

93 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro
Universitário Augusto Motta, 2022.

1. COVID-19. 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.
3. Segurança. 4. Depressão. 5. Ansiedade. I. Título.

CDD 22.ed.

ERIVELTON DE AGUIAR FERREIRA

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) SOBRE O HUMOR EM INDIVÍDUOS
COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação

Orientador: Thiago Lemos de Carvalho, Erika de Carvalho Rodrigues e Talita Peixoto Pinto.

RIO DE JANEIRO

2022

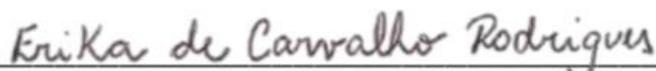
IDENTIFICAÇÃO: ERIVELTON DE AGUIAR FERREIRA

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) SOBRE O HUMOR EM
INDIVÍDUOS COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Examinada em: 11 / 04 / 2022



Prof. Dr. Thiago Lemos Carvalho
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Erika de Carvalho Rodrigues
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR



Prof. Dr. Talita Peixoto Pinto
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR



Prof. Dr. Theo Ferreira Marins
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR

RIO DE JANEIRO

2022

Dedico o presente trabalho aos meus pais Nelson Gomes Ferreira e Selma Maria de Aguiar Ferreira, que em meio a todas as barreiras socioambientais enfrentadas durante minha criação, lograram êxito em minha formação. Também o dedico a minha namorada e parceira de profissão Jacqueline Cunha Inácio, devido todo suporte para a execução do presente.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a espiritualidade por iluminar meus pensamentos e por toda proteção dispensada a mim nessa fase da minha vida pessoal e profissional.

Também agradeço a fisioterapeuta Jacqueline Cunha Inácio por todo suporte a mim dispensado. Você se mostrou uma parceira persistente, tornando esse percurso menos árduo. Apesar de todas as dificuldades que enfrentamos, foi muito prazeroso compartilhar esses momentos com você, além de presenciar seu crescimento nos últimos dois anos. Orgulho define meu sentimento.

Agradeço meus orientadores Professora Dr^a. Erika de Carvalho Rodrigues e Professora Dr^a. Talita Peixoto Pinto e Professor Dr. Thiago Lemos Carvalho por todo conhecimento compartilhado, pela paciência e empatia neste período conturbado. Saibam que todo trabalho árduo desempenhado por vocês foi percebido e valorizado. Pessoas como vocês elevam o nível de nossas profissões, além de me inspirar a seguir pelo caminho da docência.

Eis que, apesar das adversidades e caos estabelecido, a Ciência mais uma vez não se calou perante seus algozes.

Resumo

Introdução: A Covid-19 se tornou um desafio para a comunidade científica, profissionais e autoridades de saúde. A invasão do Sistema Nervoso Central pelo vírus pode levar ao acometimento do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo (CPFDLE) e consequente aparecimento dos transtornos de ansiedade e depressão nessa população. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação não invasiva segura e eficaz no tratamento de tais transtornos. Entretanto, estudos acerca de seus efeitos ainda são necessários para comprovação de sua eficácia e segurança em indivíduos com Covid-19. **Objetivos:** Avaliar a segurança e os efeitos de uma única sessão de ETCC no CPFDLE sobre o humor em indivíduos com Covid-19. **Métodos:** RCT duplo cego desenvolvido com base nas diretrizes para elaboração de ensaios clínicos CONSORT. Foi utilizada uma amostra de conveniência de 40 indivíduos com Covid-19 internados em uma unidade semi-intensiva. Os participantes foram randomizados em dois grupos: ETCC-*Sham* e ETCC-CPDLE objetivando estimular o CPFDLE. A corrente aplicada foi de 2mA durante 30 minutos, os eletrodos anódico e catódico foram posicionados sob as áreas correspondentes ao CPDLE e Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito (CPFDLD), respectivamente em ambos os grupos. A segurança foi avaliada através dos seguintes aspectos: 1) aplicação do questionário de efeitos adversos relacionados a ETCC de Brunoni; 2) aferição dos sinais vitais antes e após a estimulação; 3) presença de lesões cutâneas graves no sítio de aplicação da corrente; 4) queda sofrida pelo paciente; 5) piora clínica, incluindo transferência para UTI, intubação orotraqueal (IOT) e óbito em até uma hora após a intervenção. Já o humor foi avaliado através dos inventários de ansiedade e depressão de Beck antes e após aplicação da técnica. **Resultados:** Não houve desistências por parte de nenhum dos indivíduos avaliados. Não ocorreram quedas, transferência para UTI, IOT, tampouco óbitos. Foi observado tendência de aumento da SpO2 para o grupo ETCC-CPDLE após a intervenção. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a ocorrência e intensidade dos efeitos adversos após a estimulação. Houve redução significativa dos níveis de ansiedade e depressão em ambos os grupos. **Conclusão:** A ETCC se mostrou segura e viável em nossa amostra, entretanto uma única sessão não foi suficiente para causar impacto sobre os níveis de ansiedade e depressão. A realização de estudos com maior número de sessões é necessária para a apreciação de resultados mais robustos em indivíduos com Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19; ETCC; segurança; depressão; ansiedade.

(<http://decs.bvs.br/>).

Abstract

Introduction: Covid-19 has become a challenge for the scientific community, professionals, and health authorities. The invasion of the Central Nervous System by the virus can lead to the impairment of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (LDLPFC) and the consequent appearance of anxiety and depression disorders in this population. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a safe and effective non-invasive neuromodulation technique in treating such disorders. However, studies on its effects are still needed to prove its efficacy and safety in individuals with Covid-19. **Aim:** To assess the safety and effects of a single tDCS session over the LDLPFC on mood in individuals with Covid-19. **Methods:** Double-blind RCT developed based on CONSORT clinical trial design guidelines. A convenience sample of 40 individuals with Covid-19 admitted to a semi-intensive unit was used. Participants were randomized into two groups: tDCS-Sham and tDCS-LDLPFC, to stimulate LDLPFC. The applied current was 2mA for 30 minutes. The anode and cathode electrodes were positioned under the areas corresponding to the LDLPFC and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex (RPFDL), respectively, in both groups. Safety was assessed through the following aspects: 1) application of Brunoni's tDCS Adverse Effects Questionnaire; 2) measurement of vital signs before and after stimulation; 3) presence of severe skin injuries at the current application site; 4) fall events; 5) occurrence of clinical worsening, including transfer to the ICU, orotracheal intubation (OTI) and death within one hour after the intervention. The mood was assessed using Beck's anxiety and depression inventories before and after the tDCS application. **Results:** There were no dropouts by any of the assessed individuals. There were no falls, transfers to the ICU, OTI, or deaths. A trend towards an increase in SpO₂ was observed for the tDCS-LDLPFC group after the intervention. There was no significant difference between the groups regarding the occurrence and intensity of adverse effects after stimulation. There was a significant reduction in anxiety and depression levels in both groups. **Conclusion:** tDCS was shown to be a safe and feasible technique in our sample of Covid-19 inpatients. However, a single session was not enough to reduce anxiety and depression levels in our sample. Studies with a greater number of sessions are needed for the appreciation of more robust results in patients with Covid-19.

Keywords: Covid-19; tDCS; safety; depression; anxiety.

(<http://decs.bvs.br/>).

Lista de Ilustrações

Figura 1. Fluxograma CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) sobre o recrutamento dos pacientes internados com suspeita ou confirmação de Covid-19.

Figura 2. Esquema de posicionamento dos eletrodos para estimulação do CPDLE de acordo com o sistema 10-20.

Gráfico 1. Valores de média e desvio padrão do Inventário de Ansiedade de Beck pré e pós-intervenção.

Gráfico 2. Valores de média e desvio padrão do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) pré e pós-intervenção.

Lista de Quadros e Tabelas

Tabela 1. Escala ordinal de melhora clínica da Organização Mundial de Saúde.

Tabela 2. Dados clínicos dos pacientes.

Tabela 3. Comparação dos sinais vitais dos pacientes medidos pré e pós-intervenção para cada grupo de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Tabela 4. Resumo dos eventos adversos relatados pelos pacientes como frequência, intensidade e relação percebida com a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Quadro 1. Apoio financeiro.

Quadro 2. Detalhamento do orçamento.

Quadro 3. Cronograma de execução.

Quadro 4. Metadados do manuscrito.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMPA	Amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropionato
AMS	Área Motora Suplementar
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEC	Circulação Extracorpórea
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CPFDLD	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito
CPFDLE	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo
DP	Desvio Padrão
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FC	Frequência Cardíaca
F4	Área correspondente ao CPFDLD, de acordo com o sistema 10-20
FR	Frequência Respiratórias
F3	Área correspondente ao CPFDLE, de acordo com o sistema 10-20
INPM	Instituto Nacional de Pesos e Medidas
IQR	Intervalo Interquartil
IRPM	Incursões Respiratórias Por Minuto
mA	Miliampères
mmHg	Milímetros de mercúrio
NMDA	N-metil D-Aspartato
O ²	Oxigênio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
Tax	Temperatura Axilar
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

VNI Ventilação Não Invasiva
VMI Ventilação Mecânica Invasiva

Sumário

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	10
LISTA DE QUADROS E TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 JUSTIFICATIVAS	22
1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	23
1.2.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	23
1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	24
1.3 OBJETIVOS	24
1.3.1 PRIMÁRIO/GERAL	24
1.3.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	24
1.4 HIPÓTESES	25
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	26
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	26
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	26
2.2.2 PRÉ-REGISTRO DO PROTOCOLO	26
2.3 AMOSTRA	26
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	26
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	28
2.4.1 PARTICIPANTES	28
2.4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	29
2.4.2.3 AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE	31
2.4.2.4 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA INTERVENÇÃO	31
2.4.3 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO	32
2.5 DESFECHOS	33
2.5.1 DESFECHOS	33
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	34

2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	34
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	34
2.6.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
2.6.4	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	35
2.7	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	36
2.8	CRONOGRAMA	37
<u>CAPÍTULO 3 RESULTADOS</u>		38
3.1	RESULTADOS	38
3.1.1	ETCC E SINAIS VITAIS	39
3.1.2	ETCC E EVENTOS ADVERSOS	40
3.1.3	ETCC NA ANSIEDADE E NA DEPRESSÃO	42
<u>CAPÍTULO 4 PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>		44
4.1	MANUSCRITO #1	44
4.1.1	METADADOS DO MANUSCRITO #1.	44
<u>CAPÍTULO 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		70
5.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	70
5.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISSERTAÇÃO	70
5.3	CONSIDERAÇÕES SOBRE O MANUSCRITO	72
5.4	PERSPECTIVAS PARA PESQUISA	73
<u>REFERÊNCIAS</u>		74
<u>APÊNDICE1– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		78
<u>APÊNDICE 2 – CHECKLISTÉTICOPRELIMINAR (CEPLIST)</u>		81
<u>APÊNDICE 3– ANAMNESE</u>		84
<u>ANEXO 1– INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK</u>		87
<u>ANEXO 2– ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK</u>		92
<u>ANEXO 3– QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA TDCS</u>		93

Revisão de Literatura

1.1 Introdução

O aumento exponencial do número de casos confirmados da Covid-19 se tornou um desafio para a comunidade científica, profissionais e autoridades de saúde (JIN et al., 2020). Trata-se de uma doença causada pela infecção através do SARS-CoV-2, que tem o sistema respiratório como principal via de entrada no organismo (AZABOU et al., 2020). A infecção pelo vírus pode variar de casos assintomáticos até aqueles mais graves, com comprometimento da hematose, tanto por destruição e fibrose do parênquima pulmonar, quanto através de eventos microtrombóticos desencadeados por processo inflamatório sistêmico (AZABOU et al., 2020). Tais alterações culminam em deterioração clínica, necessidade de internação hospitalar e assistência ventilatória invasiva, podendo levar à falência múltipla dos órgãos e morte (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; FUDIM et al., 2020).

Apesar da prevalência do acometimento do sistema respiratório, a literatura aponta crescente acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) de indivíduos com Covid-19. O mecanismo pelo qual o vírus invade o SNC ainda permanece como foco de debate, podendo o mesmo ser disseminado através do endotélio vascular, com consequente transposição da barreira hematoencefálica ou através de sua condução via nervo olfatório e/ou vago até o tronco encefálico (MEV et al., 2020). Tal invasão ocasiona manifestações neuroinflamatórias e cerebrovasculares, coletivamente denominadas Neuro-Covid, que repercutem negativamente sobre diversas funções e estruturas corporais, dentre elas áreas cerebrais responsáveis pela modulação do humor, podendo levar essa população a evoluir com quadros de ansiedade e depressão (AZABOU et al., 2020).

As desordens do humor relacionadas aos transtornos neuropsiquiátricos de ansiedade e depressão vêm se tornando cada vez mais frequentes em indivíduos com Covid-19 (SHINJO et al., 2020). Deng *et al* (2021) identificaram uma prevalência de ansiedade e depressão de 45% e 47%, respectivamente, em sua

metanálise em indivíduos com tais transtornos (DENG et al., 2021). Ademais, foi identificado que as manifestações de humor provenientes da fase aguda da infecção pelo vírus perduram e podem se intensificar após recuperação da doença (XU et al., 2021). O aparecimento dos transtornos de humor na Covid-19 é multifatorial, acredita-se que memórias traumáticas de doença severa, hospitalização, isolamento social e incerteza acerca do futuro são fatores estressantes que contribuem para o desenvolvimento de ansiedade e depressão nessa população e até mesmo em indivíduos não acometidos pelo vírus que vivenciaram o período de pandemia (DEDONCKER et al., 2021; SHINJO et al., 2020). Salari *et al.* (2020) identificaram uma prevalência de ansiedade e depressão de 31.9% em 63.439 indivíduos e 33.7% em 44.531 indivíduos respectivamente durante tal período (DEDONCKER et al., 2021; SALARI et al., 2020; SHINJO et al., 2020). Outro aspecto a ser levado em conta é o fato de que a infiltração viral do SNC desencadeia uma série de reações imunológicas que, como mencionado previamente, culminam em tempestade inflamatória, levando a citotoxicidade, mal funcionamento das áreas cerebrais acometidas e até mesmo morte neuronal (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2020).

Diversos mecanismos são propostos para justificar o aparecimento dos transtornos de humor na Covid-19, dentre eles o acometimento de regiões cerebrais associadas a funções cognitivas (DENG et al., 2021). É sabido que o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPFDL), por exemplo, desempenha papel fundamental no entendimento dos distúrbios de ansiedade e depressão, devido ao fato dessa região cerebral servir às funções cognitivas superiores importantes para orientar o comportamento, atenção, ação e emoção (DE LIMA et al., 2019; DENG et al., 2021). Além disso, essa área também faz parte do circuito neural mais amplo que promove a autorregulação, controlando a irritabilidade e permitindo o autocontrole (IRONSIDE et al., 2019). Estas funções são balanceadas entre os dois hemisférios, enquanto o lado direito (CPFDLD) desempenha o processamento de emoções negativas, o lado esquerdo (CPFDLE) está engajado no processamento de emoções positivas (IRONSIDE et al., 2019). Entretanto, estudos prévios mostram que indivíduos com ansiedade e depressão possuem desequilíbrio inter-hemisférico, cursando com hipoatividade do CPFDLE e hiperatividade do CPDLD, levando à alteração das funções previamente mencionadas (ETKIN; WAGER, 2007; HAMILTON et al., 2012; SIEGLE et al., 2007). Portanto, intervenções orientadas para o manejo das

desordens de humor são de extrema valia, devido serem alterações complexas, multifatoriais e que podem repercutir negativamente sobre a qualidade de vida de indivíduos com Covid-19. Ademais, tais alterações também podem causar limitação do desempenho em atividades de vida diária e laborais, além de restringir a participação social dos mesmos (AZABOU et al., 2020).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) surge como uma opção de tratamento dentre as diversas intervenções que vêm sendo propostas objetivando a modulação do humor em indivíduos com Covid-19, devido se tratar de uma técnica de neuromodulação não invasiva, considerada segura, indolor, de fácil aplicação e com boa relação custo-benefício (AHMADIZADEH; REZAEI; FITZGERALD, 2019; BAPTISTA et al., 2020; CASTELO-BRANCO; FREGNI, 2020; DEDONCKER et al., 2021). Sua aplicação se dá através da aplicação de uma corrente elétrica (1-2mA) via par de eletrodos de superfície, catódico e anódico, cobertos por esponjas embebidas em solução salina que são posicionados sobre o escalpo (NITSCHKE et al., 2008).

Os mecanismos que justificam a redução dos níveis de ansiedade e depressão através da ETCC ainda não são totalmente esclarecidos, entretanto sabe-se que a estimulação anódica é capaz de proporcionar aumento da excitabilidade do CPFLE, reduzida em indivíduos com ansiedade e depressão, como previamente mencionado (GIORDANO et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). Tal efeito se deve ao fato da corrente causar modulação da atividade neuronal espontânea, potencializando estímulos glutamatérgicos nos receptores NMDA e AMPA, com despolarização da membrana neuronal e influxo de cálcio a nível celular (GIORDANO et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). Já a estimulação catódica reduz a excitabilidade do CPDLD através da potencialização de estímulos gabaérgicos, causando hiperpolarização da membrana e impossibilitando a entrada de cálcio a nível celular (PRIORI et al., 1998; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018).

Evidências relacionadas aos efeitos da ETCC no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão têm sido amplamente investigadas. Entretanto, os estudos variam quanto ao tempo de manifestação dos sintomas das populações avaliadas, número de sessões e parâmetros utilizados. Sharafi *et al*, 2019 avaliaram

os efeitos da ETCC em 30 indivíduos com depressão maior com média de 12 anos de diagnóstico e identificou redução de 50% nos índices da doença. O protocolo utilizado foi de dez sessões de 20 minutos sobre o CPDLE, com intensidade de 2mA, havendo perduração dos resultados no follow-up de um mês (SHARAFI et al., 2019). Já Todder *et al*, 2018, analisaram os efeitos de três sessões de ETCC em indivíduos com transtorno obsessivo compulsivo, com média de dez anos de diagnóstico, e não obtiveram resultados significativos na redução da ansiedade. Foi utilizada uma intensidade de 2mA por 20 minutos sobre o córtex pré-frontal medial (TODDER et al., 2018). YY *et al*, 2021 mostraram melhora da depressão após cinco aplicações da ETCC em 80 indivíduos com média de 9 anos de diagnóstico. Os autores realizaram 10 sessões de 20 minutos cada, utilizando 2mA de corrente aplicados sobre o CPFLE (YY et al., 2021). Enquanto Batista *et al*, 2015 aplicaram cinco sessões de ETCC no CPFLE, com intensidade de 2mA, e observaram resultados significativos na redução da ansiedade e depressão em adictos em crack e cocaína, com cerca de 7 anos de uso, porém não sendo especificado o tempo de evolução dos sintomas (BATISTA et al., 2015).

Apesar de grande parte dos estudos avaliarem os efeitos da ETCC em indivíduos com maior tempo de diagnóstico de ansiedade e depressão (i.e. maior que nove anos), incluindo casos refratários, o interesse acerca de seus efeitos em tempos menores de doença é crescente (MILEV et al., 2016). De Lima *et al*, 2019 estudaram uma amostra de 30 indivíduos com transtorno de ansiedade generalizado e depressão com base nos critérios diagnósticos presentes no DSM-5 (pelo menos dois anos de sintomas) (CRASKE et al., 2017). Após cinco sessões de ETCC sobre o CPDLE a 2mA durante 20 minutos, não foi observada diferença significativa quanto à melhora da ansiedade e depressão (DE LIMA et al., 2019). Em contrapartida Martinotti *et al*, 2019 identificaram efeitos significativos da corrente na melhora dos escores de ansiedade e depressão em 34 indivíduos adictos em drogas e/ou jogos. Foram incluídos participantes com pelo menos 1 ano de sintomas. O protocolo consistiu em cinco sessões de 20 minutos sobre o CPFLE, com intensidade de 1.5mA (MARTINOTTI et al., 2019).

Embora o número de evidências acerca dos efeitos a curto prazo (1-10 sessões) da ETCC na depressão seja crescente, comprovações acerca de tais

efeitos ainda são escassas de acordo com o consenso Canadense para o tratamento de depressão maior com neuromodulação, publicado em 2016 (MILEV et al., 2016). Uma metanálise realizada por Meron *et al*, 2015 revisou 10 artigos (n= 393) relacionados à aplicação de cinco a 10 sessões da ETCC na melhora de quadros de depressão e encontrou um pequeno, porém significativo tamanho de efeito ($g = 0.30$) da corrente quando comparada a estimulação *Sham* (MERON et al., 2015). Ainda assim, a técnica é classificada como grau dois de evidência (metanálise com amplo intervalo de confiança e/ou um ou mais ensaios clínicos controlados). Tal classificação se dá em quatro níveis, sendo as pontuações mais baixas consideradas com maior evidência científica (MILEV et al., 2016). Apesar do bom grau de evidência, a ETCC é considerada como terapia de terceira linha (opinião de especialista, com suporte clínico) e indicada com maior frequência em casos de depressão refratária (MILEV et al., 2016). Ademais, estudos com maior número de sessões de ETCC não mensuram os desfechos de depressão após a primeira sessão de tratamento, o que corrobora para uma limitação na investigação dos efeitos de uma dose única da técnica. Ironside *et al*, 2016 forneceram a primeira evidência de que a ETCC sobre o CPFLE de indivíduos saudáveis é capaz de reduzir o processamento de informações ameaçadoras após uma única sessão. Tal redução é semelhante em tratamentos com medicamentos antidepressivos e sugere que a técnica poderia garantir efeitos em uma única sessão em populações com depressão (IRONSIDE et al., 2016).

Quanto ao grau de evidência relacionado aos efeitos de uma única sessão de ETCC nos transtornos de ansiedade, as publicações disponíveis ainda são insuficientes para atestar sua eficácia e recomendação em tais desordens (VERGALLITO et al., 2021). Mehrosfar *et al*, (2020) identificaram melhora significativa no quadro de ansiedade pré-competição em 20 atletas de elite após uma única sessão de 20 minutos de ETCC sobre o CPFLE (MEHRSAFAR et al., 2020). Hosseini *et al*, 2016 também utilizaram uma sessão da técnica em sua amostra de 60 indivíduos com ansiedade devido hospitalização para tratamento de queimaduras. Após 20 minutos de estimulação do córtex sensitivo, a 1.0mA de intensidade, foi identificada redução significativa dos escores de ansiedade. Tais achados justificam a realização de mais estudos relacionados aos efeitos de uma

única sessão da ETCC nos transtornos de ansiedade (HOSSEINI AMIRI et al., 2016).

A literatura atual ainda não permite a inferência da eficácia da ETCC em indivíduos com Covid-19. Ao nosso conhecimento, até o presente foi encontrado apenas um relato de caso publicado por Shinjo e colaboradores (2020), no qual identificaram redução dos níveis de ansiedade em um indivíduo com Covid-19 após cinco sessões de 20 minutos da técnica sobre o CPDLE, com intensidade de 2mA (SHINJO et al., 2020). Também foi encontrado um protocolo publicado por Azabou *et al*, (2020) propondo o uso da corrente no manejo da dispneia em pacientes com a doença e ventilados mecanicamente (AZABOU et al., 2020). Outro aspecto que carece de evidência é o de segurança e viabilidade da aplicação ETCC nessa população (SHINJO et al., 2020). Brunoni *et al*, 2011 publicaram uma das metanálises mais expressivas relacionada ao assunto, onde avaliou os efeitos adversos atribuídos ao uso da técnica em diversas populações, identificando que tais efeitos ainda não são adequadamente reportados (BRUNONI et al., 2011). Dentre os 209 estudos incluídos apenas 9 quantificaram a ocorrência de efeitos adversos, sendo a segurança preterida em detrimento de outros desfechos primários. Dentre os fatores não reportados em alguns dos estudos estavam a ausência de graduação dos efeitos adversos, dos relatos acerca das sensações experimentadas pelos participantes, além da não mensuração dos sinais vitais previamente e após o uso da ETCC (BRUNONI et al., 2011). Entretanto, apesar de tais limitações metodológicas, os autores sugerem que a ETCC é uma técnica segura e viável, tendo como efeitos adversos mais comuns a presença de coceira, formigamento, cefaleia, sensação de queimação e desconforto. Adicionalmente, com base em seus achados, os autores propuseram um questionário acerca dos efeitos adversos relacionados a ETCC visando minimizar a subnotificação de tais efeitos (BRUNONI et al., 2011).

O fato da ETCC se mostrar uma técnica segura, viável e promissora no manejo dos transtornos de ansiedade e depressão em outras populações não minimiza a necessidade do desenvolvimento de ensaios clínicos em indivíduos com Covid-19, devido se tratar de uma população altamente vulnerável e com repercussões que acometem o funcionamento de diversos órgãos e sistemas. Essas

alterações podem repercutir negativamente sobre a qualidade de vida, limitando o desempenho em atividades de vida diária e laborais, além de restringir a participação social dessa população (AZABOU et al., 2020). A realização de estudos relacionados aos efeitos da ETCC nessa população proporcionará evidências não apenas acerca da segurança e eficácia no manejo da ansiedade e depressão, mas também incentivará e ajudará na implementação da técnica no ambiente hospitalar. O fato de se tratar de um ambiente insalubre e com pacientes vulneráveis justifica a realização de estudos que adotem medidas de controle e prevenção de infecção. Portanto, a realização de protocolos com menor número de sessões, inicialmente, poderia ser uma medida plausível no que tange o uso da ETCC no ambiente hospitalar, visto que ofereceria menor exposição tanto dos pacientes quanto dos avaliadores. Com base no exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança e viabilidade relacionada aos efeitos de uma única sessão de ETCC aplicada sobre o CPFLE, além de aferir sua eficácia sobre os parâmetros de humor em indivíduos com Covid-19 internados em uma unidade hospitalar semi-intensiva do Rio de Janeiro.

1.2 Justificativas

A Covid-19 impacta negativamente sobre a saúde e qualidade de vida daqueles por ela acometido. Dentre as diversas alterações apresentadas, podem ser ressaltadas as desordens de humor, como os distúrbios neuropsiquiátricos de ansiedade e depressão. Apesar da ETCC se mostrar uma técnica promissora, segura, com boa tolerabilidade e efeitos clínicos e neurofisiológicos positivos sobre os desfechos relacionados ao humor, a literatura atual carece de evidências robustas acerca de seu uso no manejo de pacientes com Covid-19. Portanto, a realização de estudos relacionados aos efeitos da ETCC nessa população faz-se necessária e proporcionará evidências acerca da segurança e, além de incentivar a implementação da técnica no ambiente hospitalar.

1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Prejuízos em decorrência do acometimento pela Covid-19 podem ocorrer e persistir a longo prazo, dando origem a manifestações denominadas *long Covid*, que dificultam o retorno das atividades de vida diária e laborais, além de retardar a reinserção do indivíduo na sociedade, impactando negativamente sobre a funcionalidade. Portanto, a identificação de tais prejuízos e a geração de estratégias de tratamento se tornam cruciais para recuperação plena desses pacientes. Os resultados do presente estudo trarão evidências e a possibilidade de uma nova ferramenta não invasiva, de fácil aplicação e bem tolerada no tratamento dos efeitos negativos da Covid-19. Tais resultados poderão proporcionar redução da morbidade, maiores níveis de saúde e qualidade de vida e bem-estar a essa população.

1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

O presente trabalho se insere nos eixos “Avaliação pós-incorporação” (avaliação da efetividade de tecnologias inovadoras em saúde) “desenvolvimento de tecnologias e inovação em saúde” e “doenças transmissíveis” da agenda de prioridades do Ministério da Saúde, e visa a implementação das técnicas de neuromodulação para o manejo da Covid-19, proporcionando atendimentos mais adequados e voltados para a especificidade de cada indivíduo. Apesar do fato de que o aparelho emissor de corrente contínua ainda tenha um valor de compra relativamente alto, o mesmo demonstra um bom custo-benefício, visto que pode ser usado por vários pacientes. Além do mais, pesquisas relacionadas ao tratamento das sequelas do novo coronavírus podem proporcionar evidências acerca do manejo mais adequado da doença, podendo diminuir o tempo de recuperação dos indivíduos, além da redução dos custos gerados com a assistência dos profissionais e compra de insumos. Portanto, uma recuperação bem-sucedida promove efeitos benéficos a longo prazo para a população acometida, reduzindo as taxas de reinternação hospitalar, tão onerosas para o setor de saúde.

1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

O presente estudo está em consonância com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) por meio da ODS 3 (assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos). Além disso, a implementação da neuromodulação não invasiva através da ETCC mostra-se viável e com bom nível de aproveitamento, visto que o mesmo dispositivo emissor da corrente pode ser utilizado por vários pacientes.

1.3 Objetivos

1.3.1 Primário/Geral

O presente Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo Cego objetivou verificar a segurança e viabilidade de uma única sessão de ETCC sobre o CPDLE, além de sua repercussão no humor de indivíduos acometidos pela Covid-19 internados em uma unidade semi-intensiva.

1.3.2 Secundários/Específicos

1. Identificar a repercussão de uma única aplicação de ETCC no CPDLE de indivíduos acometidos pela Covid-19, sobre parâmetros de depressão e ansiedade, avaliados por meio dos inventários de ansiedade e depressão de Beck;
2. Avaliar a segurança e a viabilidade da aplicação da ETCC em indivíduos com Covid-19, através do questionário de efeitos adversos da ETCC de Brunoni e de sua repercussão: 1) nos sinais vitais colhidos antes e após a estimulação; 2) na presença de lesões cutâneas graves no sítio de aplicação da corrente; 3) na ocorrência de quedas pelo paciente e/ou de piora clínica aguda, incluindo transferência para UTI, intubação orotraqueal e óbito em até uma hora após a intervenção (BERNEY et al., 2012); 4) na solicitação do paciente para interromper a sessão de ETCC.

1.4 Hipóteses

A ETCC possui a capacidade de modular a atividade do CPDLE, área cerebral responsável pela modulação e controle de aspectos relacionados ao humor. Levando em consideração a hipótese de que a atividade do CPDLE encontra-se reduzida em indivíduos com Covid- 19, acredita-se que uma única sessão de ETCC será suficiente para gerar efeitos positivos sobre a melhora dos sintomas depressivos e de ansiedade, verificados através dos inventários de Beck. Além disso, já foi demonstrado na literatura que eventos adversos associados à ETCC são insignificantes ou inexistentes. Portanto, espera-se que uma única sessão da técnica será segura e bem tolerada pelos participantes, com base nos relatos aferidos através do questionário de efeitos adversos aplicados ao final da intervenção.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) antes da execução do estudo, sendo aprovado com número 4.156.081 em consonância com a resolução 466/2012. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado.

2.2 Delineamento do estudo

Ensaio clínico randomizado controlado duplo cego desenvolvido com base nas diretrizes para elaboração de ensaios clínicos CONSORT.

2.2.1 Local de realização do estudo

Hospital Quinta D'Or – Rede D'Or São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil).

2.2.2 Pré-registro do protocolo

Protocolo submetido ao ClinicalTrials (NCT04808284).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os participantes foram recrutados nas Unidades Semi-Intensiva do Hospital Quinta D'Or – Rede D'Or São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil).

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Aceitar participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
2. indivíduos de ambos os sexos, com idade compreendida entre 18-80 anos;
3. presença ou suspeita de infecção por SARS-CoV-2 como principal motivo de internação;
4. capacidade de compreender e executar o protocolo proposto;
5. sinais vitais estáveis no momento do recrutamento (temperatura corporal <38°; frequência respiratória entre 12 e 30 IRPM sem esforço ventilatório; pressão arterial entre 90 x 60 mmHg e 140 x 90 mmHg).

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Ausência de infecção pelo SARS-CoV-2
2. dispneia ou sinais de esforço respiratório;
3. SpO₂ < 90%;
4. instabilidade hemodinâmica;
5. trombose venosa profunda;
6. hemorragia ativa;
7. uso de marcapasso cardíaco;
8. lesão, dor ou implantes metálicos no crânio ou escalpo;
9. histórico de convulsão;
10. gravidez suspeita ou confirmada;
11. doenças reumatológicas ou neurológicas concomitantes ou prévias;
12. doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia, transtorno bipolar, deficiência intelectual);
13. alterações musculoesqueléticas, tegumentares, doença hepática ou renal graves;
14. diagnóstico confirmado de um patógeno não relacionado aos objetivos deste estudo ou com provável infecção concomitante por outro patógeno relevante;

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Participantes

O presente estudo se valeu de uma amostra de conveniência de 40 participantes infectados pelo SARS-CoV-2 (Figura 1), sendo os mesmos recrutados através de busca em prontuários e pela indicação da equipe de profissionais de saúde atuante no setor envolvido. Todos os participantes possuíam nível de escolaridade igual ou superior ao ensino fundamental e eram capazes de compreender e executar todo protocolo proposto.

Após identificação dos participantes elegíveis, a equipe de pesquisa realizou a abordagem dos mesmos objetivando detalhar a proposta do estudo, dando oportunidade ao participante de discutir e sanar qualquer tipo de dúvida. A equipe revisou o TCLE (Apêndice1) com o participante e se esforçou para garantir a compreensão do conteúdo, incluindo os procedimentos, os riscos, os benefícios, o direito de se retirar a qualquer momento e as alternativas à participação. A parte que consentiu foi solicitada a assinar e datar um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo protege os direitos do paciente e adere às Boas Práticas Clínicas, aos princípios éticos da Declaração de Helsinque e as regulamentações éticas e de pesquisa clínica brasileiras. Além disso, medidas locais apropriadas de controle e prevenção de infecção foram garantidas durante toda a execução do protocolo proposto. Os participantes puderam consentir e começar a participar do estudo imediatamente, se assim o desejassem. Aqueles que solicitaram mais tempo para considerar a participação ao estudo foram abordados novamente após um tempo acordado.

Após consentimento e garantia de que os participantes se enquadravam nos critérios de elegibilidade, foi realizada randomização dos mesmos (randomização em blocos via www.randomization.com) em dois grupos por um pesquisador independente (A): (I) ETCC-CPDLE (real) com objetivo de modular área pré-frontal dorsolateral esquerda, e (II) ETCC-*Sham* (fictícia). Tanto os participantes quanto os dois avaliadores (B e C) foram cegados quanto à intervenção (ETCC ou *Sham*). A tabela 1 mostra os dados sociodemográficos das amostras de cada grupo.

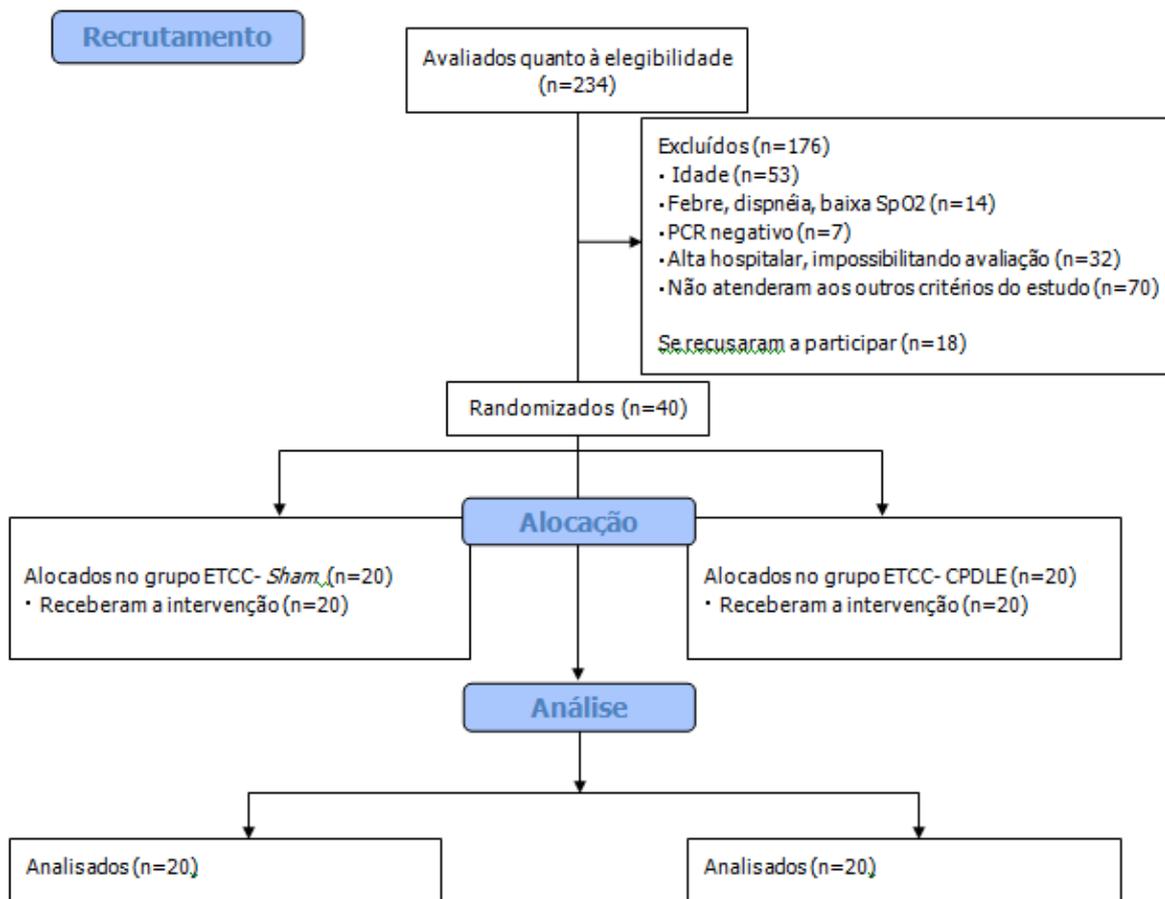


Figura 1. Fluxograma CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) sobre o recrutamento dos pacientes internados com Covid-19. Abreviações: PCR - Sigla em inglês para reação em cadeia da polimerase; SpO2 – Saturação periférica de oxigênio; ETCC - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; CPDLE - Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo.

2.4.2 Avaliação clínica

Os indivíduos foram avaliados por um protocolo estruturado, sendo preenchida inicialmente uma ficha de anamnese (Apêndice 3) contendo dados sociodemográficos, sinais vitais, nível de consciência, presença de comorbidades prévias e fatores de risco, duração dos sintomas, tempo de internação total e em UTI, medicações em uso, além da necessidade de suplementação de oxigênio (O²) e de ventilação não invasiva. O registro de tais dados permitiu confirmar a elegibilidade dos participantes, além de graduar a severidade da síndrome respiratória.

A graduação da severidade da síndrome respiratória foi feita através da escala ordinal de oito pontos desenvolvida para avaliar o estado clínico de saúde apresentado pelo paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020)(Tabela 1).

Após a aplicação da anamnese foram avaliados os desfechos segurança e humor. Vale ressaltar que a avaliação do humor e dos sinais vitais foi realizada em dois momentos, pré e imediatamente após aplicação da ETCC. Já a aplicação do questionário de efeitos adversos da ETCC de Brunoni, se deu somente após a intervenção (BRUNONI et al., 2011).

Tabela 1. Escala ordinal de melhora clínica OMS

Condição	Descrição	Score
Sem infecção	sem evidência de infecção viral	0
Cuidados ambulatoriais	sem limitação nas atividades	1
Cuidados ambulatoriais	limitação das atividades	2
Hospitalizado com doença moderada	sem necessidade de O ² suplementar	3
Hospitalizado com doença moderada	necessidade de O ² em baixo fluxo	4
Hospitalizado com doença severa	necessidade de O ² em alto fluxo ou VNI	5
Hospitalizado com doença severa	em uso de VMI	6
Hospitalizado com doença severa	VMI e suporte avançado de órgãos (CEC, vasopressores, etc.)	7
Morto	Morte	8

Legendas: VNI= Ventilação Não Invasiva; VMI= Ventilação Mecânica Invasiva; CEC= Circulação extracorpórea

2.4.2.2 Avaliação de depressão

O Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II; Anexo 1) consiste em um instrumento de autorrelato de sintomas depressivos amplamente utilizado em ensaios clínicos (CUNHA, 2001). Compõe-se de 21 itens, que são pontuados por método Lykert (0= “Absolutamente não” até 3= “Gravemente”). A pontuação total poderia variar entre 0 (ausência de sintomas depressivos) e 63 pontos (depressão grave), sendo pontuações igual ou acima de dez consideradas como depressão significativa. Todos os participantes foram orientados a preencher o inventário com base em seu estado atual, tanto antes quanto após a intervenção. Todos os dados foram tabulados em uma planilha do Excel para posterior análise.

2.4.2.3 Avaliação de ansiedade

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI; Anexo 2) é um instrumento de autorrelato de sintomas ansiosos composto por 21 itens, também pontuados por método Lykert (CUNHA, 2001). A pontuação total poderia variar entre 0 e 63 (0 - 10 mínimo; 11 - 19 leve; 20- 30 moderado; 31 - 63 grave). Os participantes também foram orientados a preencher o inventário com base em seu estado atual e todos os dados foram tabulados em uma planilha.

2.4.2.4 Avaliação da segurança da intervenção

A segurança da intervenção foi avaliada por meio dos seguintes parâmetros: 1) sinais vitais colhidos antes e imediatamente após aplicação da ETCC; 2) presença de lesões cutâneas graves no sítio de aplicação da ETCC, queda sofrida pelo paciente e/ou ocorrência de piora clínica aguda, incluindo transferência para UTI, intubação orotraqueal e óbito em até uma hora após aplicação da ETCC; 3) solicitação do paciente para interromper a sessão 4) ocorrência de eventos adversos da ETCC.

Adicionalmente, foi aplicado o questionário relacionado a presença de efeitos adversos da ETCC de Brunoni (Anexo 3) pós-intervenção (questionário aplicado após aferição dos sinais vitais e aplicação dos inventários de ansiedade e depressão de Beck) (BRUNONI et al., 2011) . O questionário contém 11 itens, nos quais os participantes deveriam pontuar (1= “ausente”; 2= “leve”; 3= “moderado”; 4= “severo”) o aparecimento de sintomas durante a realização da estimulação, como por exemplo dor de cabeça, sonolência e coceira, entre outros (BRUNONI et al., 2011). Quando identificado algum sintoma, os participantes foram orientados a graduar (1= “nenhum”; 2= “remoto”; 3= “possível”; 4= “provável”; 5= “definitivo”) a possibilidade de o aparecimento do mesmo estar atrelado a estimulação. Além disso, os participantes foram orientados a responder, se na opinião deles, a estimulação aplicada foi real ou fictícia.

2.4.3 Protocolo de intervenção

A ETCC foi aplicada com os participantes posicionados em repouso no leito, com cabeceira elevada a aproximadamente 60° graus, de maneira que se sentissem confortáveis durante todo período de estimulação (STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). A corrente foi aplicada através de um eletroestimulador (*Neuroconn* – Alemanha) via par de eletrodos de superfície de 35Cm², envolvidos por esponjas embebidas em solução salina e fixados ao escalpo através de faixas elásticas de acordo com o sistema de eletroencefalografia 10-20 (HERWIG; SATRAPI; SCHÖNFELDT-LECUONA, 2003). No grupo ETCC-CPFDLE o eletrodo anódico foi posicionado em F3, área correspondente ao CPDLE. Já o eletrodo catódico foi posicionado em F4 (CPDLD; Figura 2) (GIORDANO et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). Foi utilizada uma amplitude de corrente de 2mA, com rampa de subida e descida de 30 segundos e tempo de duração de estimulação de 30 minutos (YOZBATIRAN et al., 2016). Já no grupo ETCC-*Sham* foram utilizadas as mesmas configurações tanto em relação ao posicionamento dos eletrodos como em relação aos parâmetros de estimulação, com exceção da rampa de descida, que foi de 15 segundos e a estimulação interrompida após 30 segundos de seu início (STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). Todos os participantes do grupo

ETCC-*Sham* permaneceram 30 minutos com os eletrodos acoplados ao escalpo e aparelho desligado, visando garantia do efeito *Sham* (NITSCHKE et al., 2008).

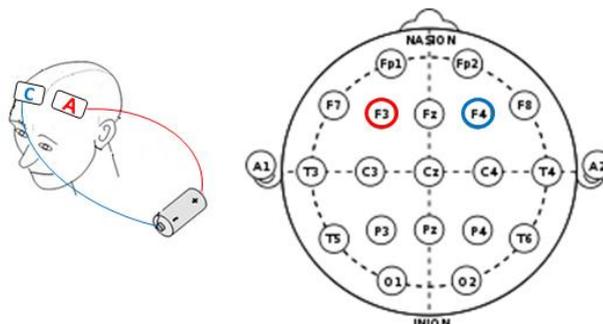


Figura 2. Esquema de posicionamento dos eletrodos para estimulação do CPDLE de acordo com o sistema 10-20. Legendas: C, eletrodo catódico; A, eletrodo anódico.

A definição dos parâmetros de estimulação no aparelho foi realizada por um pesquisador independente (A), o qual não fez parte do protocolo de avaliação. Os eletrodos e esponjas foram de uso individual e, portanto, foram descartados após a coleta de dados. O aparelho de neuroestimulação foi higienizado com álcool 70° INPM após cada utilização. A adesão estrita aos protocolos de coleta, biossegurança e equipamentos de proteção individual adequados foram adotados. Os participantes também foram monitorados durante todo o processo de avaliação e intervenção, sendo o protocolo imediatamente interrompido caso houvesse surgimento de qualquer uma das alterações previamente descritas nos critérios de exclusão (IYER et al., 2005; NITSCHKE; PAULUS, 2001).

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfechos

- Efeitos produzidos pela ETCC sobre o humor dos pacientes, avaliado através de diferenças pré e imediatamente pós-intervenção na pontuação dos Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck (BDI-II e BAI), nos grupos controle e intervenção;

- Incidência de eventos adversos relacionados ao protocolo de intervenção, avaliado por tipo, severidade e causalidade através do questionário de efeitos adversos relacionados a ETCC de Brunoni, além da aferição de sinais vitais colhidos antes e após a estimulação, presença de lesões cutâneas graves no sítio de aplicação da corrente, queda sofrida pelo paciente e/ou ocorrência de piora clínica aguda, incluindo transferência para UTI, intubação orotraqueal e óbito em até uma hora após a intervenção.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O estudo se valeu de uma amostra de conveniência e incluiu 40 pacientes.

2.6.2 Variáveis de confusão

Uma variável de confusão a ser levada em conta se deve ao fato de a presença dos avaliadores ter exercido algum tipo de efeito sobre o humor dos indivíduos avaliados. O fato de os mesmos estarem internados e com participação social restrita associado à presença dos pesquisadores em seus respectivos quartos pode ter possibilitado que os participantes tivessem um momento de distração e oportunidade de estabelecer um diálogo em alguns momentos. Portanto, a adição do grupo *Sham* possibilitou equilibrar tal viés.

2.6.3 Análise estatística

A verificação da normalidade da distribuição dos dados foi testada através do Teste de Shapiro-Wilk. Visto que a maioria dos dados analisados se ajustaram a uma distribuição Gaussiana, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de duas vias (fatores: tempo e grupo), com medidas repetidas para o fator tempo (pré e pós-intervenção), sobre os seguintes parâmetros: pontuação no questionário de depressão de Beck (BDI-II e pontuação sobre o questionário de ansiedade de Beck

(BAI) e sinais vitais. No caso de efeito significativo, foi empregado o teste post-hoc de Newman-Keuls. Diferenças entre os grupos relacionadas à idade e duração dos sintomas foram avaliadas pelo teste t de Student, enquanto diferenças para severidade da doença, tempo de internação total e na UTI foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. Já diferenças entre os grupos relacionadas às frequências dos dados de sexo, comorbidades, sinais e sintomas na admissão hospitalar e medicações em uso, foram analisados através do teste Exato de Fisher. Em relação ao questionário de eventos adversos, diferenças entre grupos relacionadas a frequência e intensidade dos sintomas foram avaliadas através dos testes Exato de Fisher e Mann-Whitney, respectivamente. A intensidade da relação percebida de eventos adversos com a ETCC não foi comparada entre os grupos devido ao tamanho reduzido da amostra (i.e., da quantidade de pacientes que associaram os eventos adversos à estimulação). Os dados foram expressos por meio de estatística descritiva, com medidas de tendência central, de dispersão e distribuição de frequência. A significância estatística foi determinada pelo valor de $p \leq 0,05$.

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

As identidades dos pacientes foram protegidas e suas informações mantidas em segurança. A Lista de Participantes (registro de inclusão) está mantida localmente no IDOR e não deve ser transferida para nenhum outro local. Foram incluídos o nome do paciente, a data de nascimento e o número de identificação exclusivo do voluntário. Os dados subsequentes estão identificados tão somente pelo número exclusivo do estudo do paciente. O registro da inclusão e os dados do estudo estão armazenados separadamente. Os registros mantidos não incluem quaisquer informações que permitam a identificação dos pacientes. É prevista a divulgação dos resultados obtidos no presente projeto em conferências nacionais e internacionais, e em revistas científicas internacionais.

2.7 Orçamento e apoio financeiro

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Quadro 1: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(061) 2022-6250

Quadro 2: Detalhamento do orçamento.

Identificação do orçamento	Valor (R\$)
240 Eletrodos	R\$ 1.848,00
240 Esponjas	R\$ 480,00
2 Soros fisiológico de 500 ml	R\$ 10,00
2 resmas com 500 folhas A4	R\$ 54,00
2 pranchetas de plástico	R\$ 20,00
4 litros de Alcool 70% líquido	R\$ 44,00
2 borrifadores para Álcool	R\$ 20,00
4 canetas	R\$ 4,00
1 régua de alumínio de construção	R\$ 25,00
1 nível de alumínio de construção	R\$ 12,90
1 fita métrica	R\$ 10,00
2 filtros de PVC	R\$ 10,00
1 oxímetro	R\$ 140,00
	Total em R\$2.677,90

2.8 Cronograma

Quadro 3: Cronograma de execução.

Identificação da etapa	Início (mm/aa)	Término (mm/aa)
Início do curso e elaboração do projeto	Junho/2020	Julho/2020
Submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa	Julho/2020	Agosto/2020
Treinamento dos métodos	Agosto/2020	Setembro/2020
Estudo-piloto	Setembro/2020	Outubro/2020
Coleta e tabulação de dados	Outubro/2020	Janeiro/2021
Análise dos dados	Abril/2021	Novembro/2021
Elaboração do manuscrito(s)	Novembro/2021	Fevereiro/2022
Redação final do trabalho de conclusão	Fevereiro/2022	Março/2022
Exame de defesa	Março/2022	Abril/2022
Alterações orientadas pela banca examinadora	Abril/2022	Maió/2022
Submissão do manuscrito(s)	Maió/2022	Maió/2022
Entrega da versão final do trabalho de conclusão	Maió/2022	Junho/2022

Capítulo 3 Resultados

3.1 Resultados

O presente estudo se valeu de uma amostra de conveniência composta por 40 indivíduos. Na tabela 2 estão expostos os dados demográficos e clínicos dos participantes incluídos. A análise estatística não mostrou diferenças entre os grupos em relação ao sexo ($p=1.00$), também não havendo diferença quanto à idade, severidade da doença, duração dos sintomas e tempo de internação ($p>0.2$ para todos os dados). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às comorbidades, sinais e sintomas na admissão hospitalar e uso de medicações durante a internação ($p>0.2$ para todos os dados).

Tabela 2. Dados clínicos dos pacientes.

	Grupo ETCC		Odds ratio (valor p)
	ETCC-Sham (n=20)	ETCC-CPFDLE (n=20)	
Sexo [masculino], N° (%)	17(85)	16(80)	1.42 (1.00)
Idade [anos], média (DP)	49.6(12.8)	50.6(10.1)	0.78 ^a
Severidade da doença [pontuação], mediana (IQR)	3.0(3.0-3.5)	3.0(3.0-4.0)	0.37 ^b
Duração dos sintomas [dias], média (DP)	12.0(5.2)	12.3(4.0)	0.81 ^a
Tempo de internação [dias], mediana (IQR)	4.6(5.3)	5.1(4.3)	0.49 ^b
Tempo de internação na UTI [dias], mediana (IQR)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-4.5)	0.20 ^b
Perfil clínico. N° (%)			
Doença cardiovascular (todas)	6(30)	7(35)	0.80 (1.00)
Hipertensão	6(30)	6(30)	1.00 (1.00)
Doença coronariana	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Cardiomiopatia dilatada	1(5)	1(5)	1.00 (1.00)
Disfunção diastólica	1(5)	0(0)	Inf0(1.00)
Disordens metabólicas (todas)	11(55)	6(30)	2.85 (0.20)
Obesidade	3(15)	2(10)	1.59 (1.00)
Diabetes	8(40)	5(25)	2.00 (0.50)
Dislipidemia	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Hipotireoidismo	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Doença pulmonar crônica	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Asma	1(5)	1(5)	1.00 (1.00)
Tabagismo	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Neoplasia maligna	2(10)	1(5)	2.11 (1.00)

Ansiedade	0(0)	2(10)	0.00 (0.49)
Depressão	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Doenças hepáticas	2(10)	1(5)	2.11 (1.00)
Outras comorbidades	2(10)	5(25)	0.33 (0.41)
Sinais e sintomas clínicos na admissão hospitalar, N° (%)			
Febre, > 37.5 °C	15(75)	16(80)	0.75 (1.00)
Irritação na pele	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Tosse	10(50)	11(55)	0.82 (1.00)
Odinofagia	1(5)	3(15)	0.30 (0.60)
Nasofaringite	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Rinorreia	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Dispneia	8(40)	11(55)	0.55 (0.53)
Dessaturação	3(15)	2(10)	1.59 (1.00)
Dorpleurítica	2(10)	1(5)	2.11 (1.00)
Dor abdominal	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Diarreia	2(10)	4(2)	0.44 (0.66)
Náusea/ Vômito	2(10)	2(10)	1.00 (1.00)
Fadiga/ Mal-estar	13(65)	13(65)	1.00 (1.00)
Prostração	2(10)	1(5)	2.11 (1.00)
Mialgia	8(40)	7(35)	1.24 (1.00)
Artralgia	1(5)	2(10)	0.47 (1.00)
Anosmia / Ageusia	2(10)	5(25)	0.33 (0.41)
Cefaleia	2(10)	5(25)	0.33 (0.41)
Abscesso hepático	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Infartopulmonar	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Doença cardíaca descompensada	0(0)	1(5)	0.00 (1.00)
Medicamentos em uso durante a hospitalização, N° (%)			
Corticosteróides	3(15)	6(30)	0.41 (0.45)
Antibióticos	16(80)	14(70)	1.71 (0.72)
Anticoagulantes	16(80)	17(85)	0.71 (1.00)
Antivirais	1(5)	0(0)	∞ (1.00)
Antipsicóticos	2(10)	2(10)	1.00 (1.00)
Antidepressivos	1(5)	1(5)	1.00 (1.00)
Anti-inflamatórios	13(65)	12(60)	1.24 (1.00)
Anti-hipertensivos	6(30)	2(10)	3.86 (0.24)
Antipiréticos e/ou analgésicos	18(90)	18(90)	1.00 (1.00)
Anti-eméticos	17(85)	14(70)	2.43 (0.45)
Broncodilatadores	7(35)	12(60)	0.36 (0.20)

Abreviações: ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; CPFLE, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. DP, desvio padrão; IQR, intervalo interquartil. ^aValor *p* determinado pelo teste de t de Student. ^bValor *p* determinado pelo teste de Mann-Whitney.

3.1.1 ETCC e sinais vitais

Na tabela 3 estão expostos os sinais vitais dos grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPFLE antes e após a aplicação da ETCC. O teste ANOVA indicou aumento significativo da temperatura corporal ($F=15,9$; $p=0,0003$) e redução da frequência cardíaca ($F=7,8$; $p=0,008$) após a intervenção, para os dois grupos. Em relação à frequência respiratória, não foram encontradas diferenças estatisticamente

significativas. O teste ANOVA indicou uma tendência ($F=3,9$; $p=0.057$) de interação entre os fatores, com um aumento da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) para o grupo ETCC-CPFDLE no momento pós-intervenção em relação ao pré-intervenção ($p=0,054$).

Tabela 3. Comparação dos sinais vitais dos pacientes medidos pré e pós-intervenção para cada grupo ETCC.

		Grupo ETCC		valor f (valor p)		
		ETCC-Sham	ETCC-CPFDLE	Fator	Fator	Interação
		(n=20)	(n=20)	tempo	grupo	
FC (bpm)	Pré	84.3(12.3)	84.3(15.4)	7.8(0.008) *	0.04(0.84)	0.3(0.61)
	Pós	80.7(13.8)	79(16.0)			
FR (irpm)	Pré	21.4(4.5)	19.8(3.7)	1.8(0.19)	1.4(0.25)	0.2(0.68)
	Pós	20.6(4.7)	19.3(3.8)			
Tax (°C)	Pré	36.1(0.6)	36(0.8)	15.9(0.0003) *	0.5(0.47)	0.0(0.98)
	Pós	36.4(0.6)	36.3(0.6)			
SpO_2 (%)	Pré	96.6(2.0)	95.4(1.9)	0.7(0.40)	1.6(0.21)	3.9(0.057)
	Pós	96.3(2.0)	96.2(1.7)			

Os dados são expressos como média (desvio padrão). Abreviações: ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória; SpO_2 , saturação periférica de oxigênio; Tax, temperatura. * $p<0.05$.

3.1.2 ETCC e eventos adversos

A tabela 4 expressa os resultados relacionados a aplicação do questionário de eventos adversos de Brunoni no período pós-intervenção. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos tanto para frequência quanto para intensidade em relação a todos os sintomas avaliados. No grupo ETCC-Sham, cefaleia e sonolência foram os sintomas mais frequentes entre os pacientes (20% para cada sintoma). Já para o grupo ETCC-CPDLE, a sensação de formigamento foi o sintoma mais frequente (30%). Em relação à intensidade dos sintomas, o valor mediano foi de um para todos os sintomas de ambos os grupos. Nenhuma lesão de

pele, episódio de queda ou piora do estado clínico foram observados em todos os pacientes avaliados durante ou após o protocolo de estimulação.

Tabela 4. Resumo dos eventos adversos relatados pelos pacientes como frequência, intensidade e relação percebida com ETCC.

Evento Adverso		Grupo ETCC		Odds ratio (valor p)
		ETCC-Sham (n=20)	ETCC-CPFDLE (n=20)	
Cefaleia	N° (%)	4(20)	1(5)	4.75 (0.34) ^a
	Intensidade	1(1-2)	1(1-2)	0.42 ^b
	Relação	3.5(2-5)	4(4-4)	
Dor no pescoço	N° (%)	3(15)	1(5)	3.35 (0.60) ^a
	Intensidade	1(1-2)	1(1-2)	0.59 ^b
	Relação	4(1-4)	1(1-1)	
Dor no couro cabeludo	N° (%)	1(5)	0(0)	∞ (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-3)	1(1-1)	0.79 ^b
	Relação	5(5-5)		
Coceira	N° (%)	1(5)	2(10)	0.47 (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-2)	1(1-2)	0.79 ^b
	Relação	5(5-5)	4(3-5)	
Formigamento	N° (%)	3(15)	6(30)	0.41 (0.45) ^a
	Intensidade	1(1-3)	1(1-3)	0.44 ^b
	Relação	4(2-4)	3(2-5)	
Sensação de queimação	N° (%)	1(5)	2(10)	0.47 (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-2)	1(1-2)	0.79 ^b
	Relação	5(5-5)	4(3-5)	
Vermelhidão na pele	N° (%)	0(0)	0(0)	(1.00) ^a
	Intensidade	1(1-1)	1(1-1)	1.00 ^b
	Relação			
Sonolência	N° (%)	4(20)	3(15)	1.42 (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-3)	1(1-3)	0.80 ^b
	Relação	2(1-4)	1(1-2)	
Dificuldade de concentração	N° (%)	1(5)	1(5)	1.00 (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-2)	1(1-2)	1.00 ^b
	Relação	2(2-2)	1(1-1)	
Mudança repentina de humor	N° (%)	0(0)	0(0)	(1.00) ^a
	Intensidade	1(1-1)	1(1-1)	1.00 ^b
	Relação			
Desorientação espacial	N° (%)	0(0)	1(5)	0.00 (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-1)	1(1-2)	0.79 ^b
	Relação		2(2-2)	

Intensidade e Relação são expressas como mediana (mínimo-máximo). Abreviações: ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; CPFDLE, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. ^aOdds ratio (valor p), valores de p foram determinados com o Teste Exato de Fisher. ^bValor p determinado pelo teste de Mann-Whitney.

3.1.3 ETCC NA ANSIEDADE E NA DEPRESSÃO

Os resultados referentes aos efeitos da ETCC sobre os níveis de ansiedade em indivíduos com Covid-19, analisados através do ANOVA TWO WAY, mostraram redução estatisticamente significativa da pontuação do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) para ambos os grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPFDLE ($F= 18,65$; $p=0,0001$). Entretanto, tal diferença não foi identificada quanto ao fator grupo ($F=2,13$; $p=0,15$) e quanto a interação entre os fatores ($F=1,41$; $p=0,24$). A pontuação do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), no período pré e pós-intervenção de ambos os grupos, está expressa em média e desvio padrão no gráfico 1.

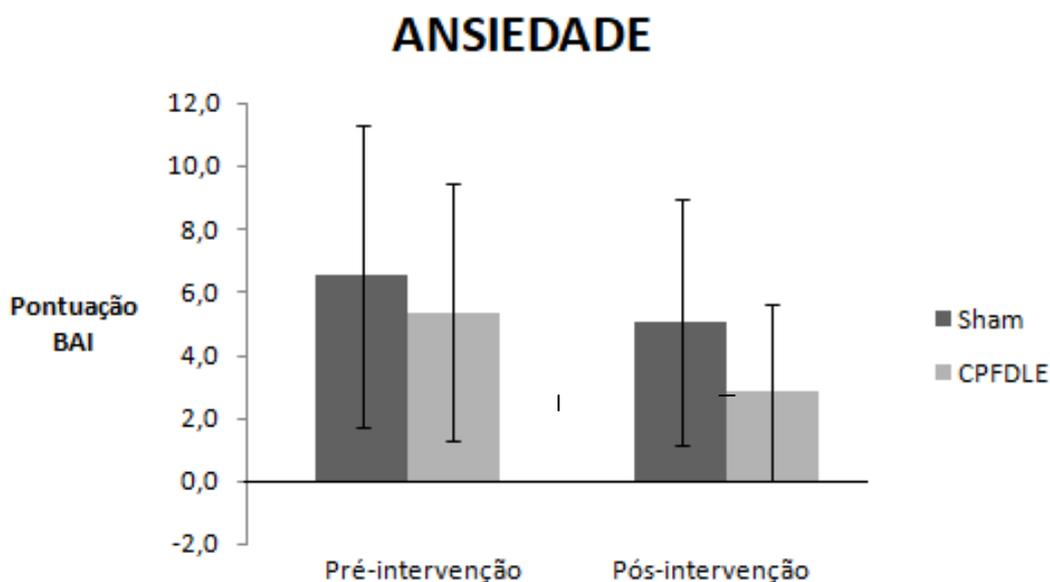


Gráfico 1. Valores de média e desvio padrão do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPDLE.

Quanto a análise dos efeitos da ETCC sobre a pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), também foram identificadas reduções significativas das pontuações para ambos os grupos ($F=16,70$; $p=0,0002$), não havendo diferença no fator grupo ($F= 0,60$; $p=0,44$). A análise da interação entre os fatores também não mostrou diferença estatisticamente significativa ($F=0,60$; $p=0,44$). No gráfico 2 está

exposta a pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) nos períodos pré e pós-intervenção em ambos os grupos.

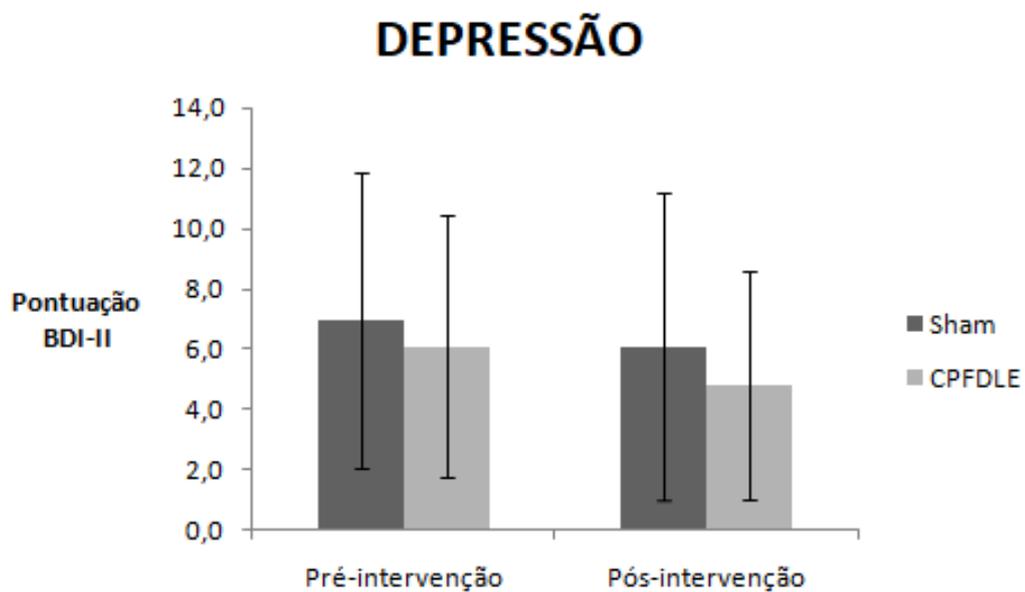


Gráfico 2. Valores de média e desvio padrão do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPDLE.

Capítulo 4 Produção Intelectual

4.1 Manuscrito #1

4.1.1 Metadados do manuscrito #1.

Iniciais dos autores, em ordem:	EAF	JCI	ER	TP		
Concepção			X			
Métodos	X	X	X	X		
Programação				X		
Validação	X	X	X	X		
Análise formal			X	X		
Investigação	X	X		X		
Recursos			X			
Manejo dos dados	X	X	X	X		
Redação do rascunho	X	X		X		
Revisão e edição			X	X		
Visualização	X	X	X	X		
Supervisão			X	X		
Administração do projeto			X	X		
Obtenção de financiamento			X			

Safety and feasibility of a single session of tDCS in Covid-19 inpatients: a randomized controlled Trial

Abstract

Introduction: The multisystemic involvement present in Covid-19 and the persistence of symptoms for weeks or even months after the acute stage, known as long Covid, has resulted in a decline in patients' functioning, leading to the urgent need for treatments focusing on their recovery and reducing the risk of long-term impairments. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been shown to be effective and safe in the treatment of different disorders in other populations, thus being a promising therapeutic tool in the management of patients with Covid-19. However, studies are needed to prove the safety of using such a tool. **Objective:** To assess the safety and feasibility of a single session of tDCS over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and supplemental motor area (SMA) in individuals with Covid-19. **Methods:** A double-blind, randomized, sham-controlled trial where 60 inpatients were assigned to three groups: tDCS-Sham (n=20), tDCS-DLPFC (n=20) and tDCS-SMA (n=20). The current intensity was 2mA and it was maintained for a 30-minute session. Safety was assessed by measuring vital signs before and after stimulation and the incidence of adverse effects to tDCS. In addition, the occurrence of severe skin injuries at the tDCS application sites, patient's fall and/or clinical worsening, including transfer to the ICU, orotracheal intubation and death, were analyzed. **Results:** There was a significant increase in body temperature ($P=0.00$) and heart rate reduction ($P=0.00$) after the intervention. There was no significant difference between the groups regarding the appearance of symptoms after stimulation. The participants did not present with skin lesions, falls or clinical worsening, and no individual was excluded from the study. **Conclusion:** tDCS showed to be safe and feasible in the treatment of Covid-19 inpatients. However, we suggest investigating the long-term safety of the technique, as well as at different stimulation sites.

Introduction

The SARS-COV-2 infection complications have a large clinical spectrum and have become a challenge for the scientific community and health authorities. Besides the respiratory system impairment, a raising number of researches have also proven the involvement of the central, autonomic, peripheral and musculoskeletal systems, through systemic inflammatory response or local virus infiltration[1–5]. Cognitive deficits and neuropsychiatric disorders, such as anxiety and depression, are symptoms with significant prevalence in Covid-19 survivors [6–8]). Neuromuscular complications like muscle weakness have also been commonly observed, probably due to prolonged hospitalization or direct muscle injury [4,9]. Although less frequently reported, autonomic dysfunction as sympathovagal imbalance has been found in Covid-19 survivors, with outstanding evidence of orthostatic postural tachycardia [1,3]. Covid-19 symptoms and complications may have a significant impact on patients' functioning and quality of life, increasing costs of illness management [10,11].

The development or persistence of symptoms for weeks or months following acute viral infection by Covid-19, usually referred to as long Covid, has been increasingly reported worldwide. Such symptoms include fatigue, dyspnoea, cognitive and mental impairments, myalgia and others [10,12,13], and their prevalence is almost 90% in patients who were hospitalized [12]. Studies have also shown that the number of symptoms in the acute phase as well as the hospitalization length are associated with the development of symptoms in long Covid, such as anxiety and depression [14]. The prevalence of long Covid symptoms is also relatively high in non-hospitalized Covid-19 survivors (about 70%), although the amount of symptoms seems to be smaller [15]. Therefore, studies focusing on the identification and development of effective, and safe treatments to prevent long Covid are needed.

The application of treatments in the acute phase of Covid-19 can be a strategy to reduce the risk of long Covid. As seen in previous evidence, early interventions may provide benefits in the recovery of patients with similar conditions as those hospitalized with Covid-19. A meta-analysis involving a total of 1,941 critically ill patients reported that early mobilization was effective in preventing the occurrence of

ICU-acquired weakness, with a decrease in ICU and hospital stay and improvement in functional mobility [16]. In addition, early mobilization can increase days alive outside the hospital in patients who have been admitted to an intensive care unit with different health conditions, such as clinical, surgical and traumatized patients [17]. In recent studies, it was observed that early hospital rehabilitation with motor and respiratory physical therapy exercises, improved the functionality of critically ill patients in the post-acute phase of Covid-19 [18,19]. These findings suggest the usefulness of early and specialized treatments as a strategy to reduce the persistence of symptoms in long Covid.

In the last decade, the number of clinical trials assessing the effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on the improvement of motor, autonomic and neuropsychiatric disorders has largely increased [20–23]. tDCS is a non-invasive neuromodulation technique that applies a weak, direct electrical current through the cerebral cortex via two electrodes placed over the scalp. The safety and benefits of tDCS to treat different pathological conditions have been widely reported in the literature. Previous studies showed that tDCS is safe and able to improve working memory, executive function, and attention in healthy people, as well as in individuals with depression, schizophrenia, and fibromyalgia [24–30]. tDCS is also an effective and tolerable treatment to improve psychiatric disorders, such as depression and anxiety [31,32], and motor impairments in healthy individuals and people with Parkinson's Disease and Stroke [33–35]. Furthermore, even a single session of tDCS was able to modulate the activity of the autonomic nervous system, partially restoring the dysfunctional activity in patients with spinal cord injury, without reports of adverse events [36]. Since Covid-19 infected people may manifest the previously described impairments during the acute, sub-acute and long-term phases of the disease, it is expected positive effects of tDCS to treat this population [25,37].

Despite being a promising tool, to the best of our knowledge, no previous randomized, sham-controlled study has been performed to assess the effects and safety of tDCS in hospitalized individuals in intensive or semi-intensive units. During the current Covid-19 pandemic period, for instance, with such a high rate of hospitalizations, the application of treatments like tDCS could have attenuated Covid symptoms and prevent sequelae. Therefore, in this study, we evaluated the safety

and feasibility of a single session of tDCS in patients with Covid-19 admitted to a semi-intensive care unit.

Methods

Study Design

The present randomized controlled trial was conducted at the nursery and critical care unities of the Hospital Quinta D'Or (Rio de Janeiro, Brazil). The study protocol was previously registered with clinicaltrials.gov (NCT04808284) and executed with no significant changes. The study was approved by the local ethics committees (4.156.081) and reported according to CONSORT guidelines. All patients provided informed written consent before enrolment according to the Declaration of Helsinki guidelines.

Participants

Sixty participants were recruited from medical records or physician referral, according to the following inclusion criteria: 1) individuals of both genders, aged between 18-80 years; 2) suspected or confirmed diagnosis for SARS-CoV-2; 3) ability to understand and execute the proposed protocol; 4) stable vital signs (body temperature $<38^{\circ}\text{C}$; respiratory rate between 12 and 30 rpm, with no respiratory effort; and blood pressure between 90/60 mmHg and 140/90 mmHg; heart rate between 60 and 100 BPM $\text{SpO}_2 > 90\%$) [38,39] Exclusion criteria were: 1) dyspnoea or signs of respiratory effort; 2) hemodynamic instability; 3) deep vein thrombosis, active bleeding, use of cardiac pacemaker; 4) injury, pain or metallic implants in the cranium or scalp; 5) seizure history; 6) suspected or confirmed pregnancy; 7) concomitant or previous rheumatic or neurological diseases; 8) severe psychiatric diseases (schizophrenia, bipolar disorder, intellectual disability); 9) severe musculoskeletal and/or integumentary disorders; 10) severe psychiatric disorders; 11) severe liver or kidney disease.

The participants were randomly assigned (www.randomization.com) to three groups: sham-tDCS, active-tDCS to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC-tDCS) and active-tDCS to the supplementary motor area (SMA-tDCS) (Figure 1). Covid-19

severity was classified through the “Ordinal Scale for Clinical Improvement” proposed by a special WHO committee [40]

Procedures

Participants were asked to remain at rest in sitting or lying positions so that they felt comfortable during the entire simulation session. A single tDCS session was applied bilaterally over the DLPFC or the SMA by a DC stimulator (NeuroConn, Germany). A pair of saline-soaked sponge electrodes (surface 35cm²) were positioned according to the 10-20 EEG system and fixed to the scalp using elastic bands. For SMA, one electrode (anode) was placed 1,8 cm forward Cz and the other electrode (cathode) over the right supraorbital region. For DLPFC, electrodes were placed over F3 (anode) and F4 (cathode)[41]. For active-tDCS, the current intensity was ramped up for 30 seconds until reaches 2 mA, and after 30 minutes current intensity was ramped down for 30 seconds [37]. For sham-tDCS, the current intensity was ramped up for 30 seconds until reaches 2 mA, and after 30 seconds current intensity was ramped down for 15 seconds. To ensure the placebo effect during sham-tDCS, participants remained with the electrodes attached to the scalp for 30 minutes and were not aware when stimulation was turned off [44].

The stimulation parameters were set by an independent researcher, who did not take part in the assessment protocol. To reduce the risk of infections, new electrodes, sponges, and elastic bands were used for each participant and all instruments were disinfected with alcohol 70° after each experimental session. Strict adherence to the appropriate collection, biosafety and personal protective equipment protocols were adopted [45]. Participants were also monitored throughout the evaluation and intervention process, and the protocol was immediately interrupted if any of the changes previously described in the exclusion criteria were identified.

Outcomes

Safety and feasibility of intervention were evaluated through the following parameters: 1) vital signs evaluated before and after stimulation; 2) the presence of severe skin lesions after stimulation; 3) the patient's request to interrupt the session; 4) fall suffered by the patient; 5) occurrence of acute clinical worsening, including transfer to the ICU, orotracheal intubation and death within one hour after the intervention [48]; 6) the occurrence of tDCS adverse events.

The adverse effects of tDCS were evaluated through the Brunoni Adverse Effects Questionnaire [49], applied within one hour after the end of the intervention. This questionnaire contains 11 items, in which participants must score the intensity of specific symptoms (headache, neck ache, scalp pain, itching, tingling, burning sensation, redness on the skin, somnolence, difficulty concentrating, sudden change of mood and others) during stimulation on a rating scale from 1-4 (1=absent, 2=mild, 3=moderate, or 4=severe). In addition, participants quantified their experienced adverse events concerning tDCS on a rating scale from 1-5 (1=none, 2=remote, 3=possible, 4=probable, and 5=definite). Patients were also asked for the presence of unexpected adverse events. The parameters considered for analysis were the frequency, intensity and perceived relationship of adverse events with tDCS.

Statistical Analysis

Parametric, inferential statistics were used when data followed a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test; $P > 0.05$) and the homogeneity of variance was confirmed (Levene's test; $P > 0.05$). Otherwise, non-parametric tests were applied. The difference among groups related to the frequencies of clinical data and adverse events with tDCS were analyzed using the Chi-squared test. Post-hoc pairwise comparison was performed with the Chi-squared test by applying the Bonferroni correct alpha level. One-way ANOVA was applied to test for differences between groups in age and symptoms length, while Kruskal-Wallis test was applied to test for differences related to disease severity, hospitalization length and intensity of each adverse event of tDCS. The perceived relationship of adverse events with tDCS was not compared between groups due to reduced sample size. Two-way ANOVA (3 groups x 2 evaluation time points) was applied to test for changes in vital signs, with evaluation sessions as repeated measures. Pairwise comparisons were assessed with Bonferroni correction if either main or interaction effect was observed. Statistical significance was determined if $P < 0.05$.

Results

The present study recruited 254 participants, of which 144 did not meet the eligibility criteria, 18 refused to participate and 32 were discharged from hospital or needed to be transferred to other units. A total of 60 participants were included and randomized into three groups (Figure 1).

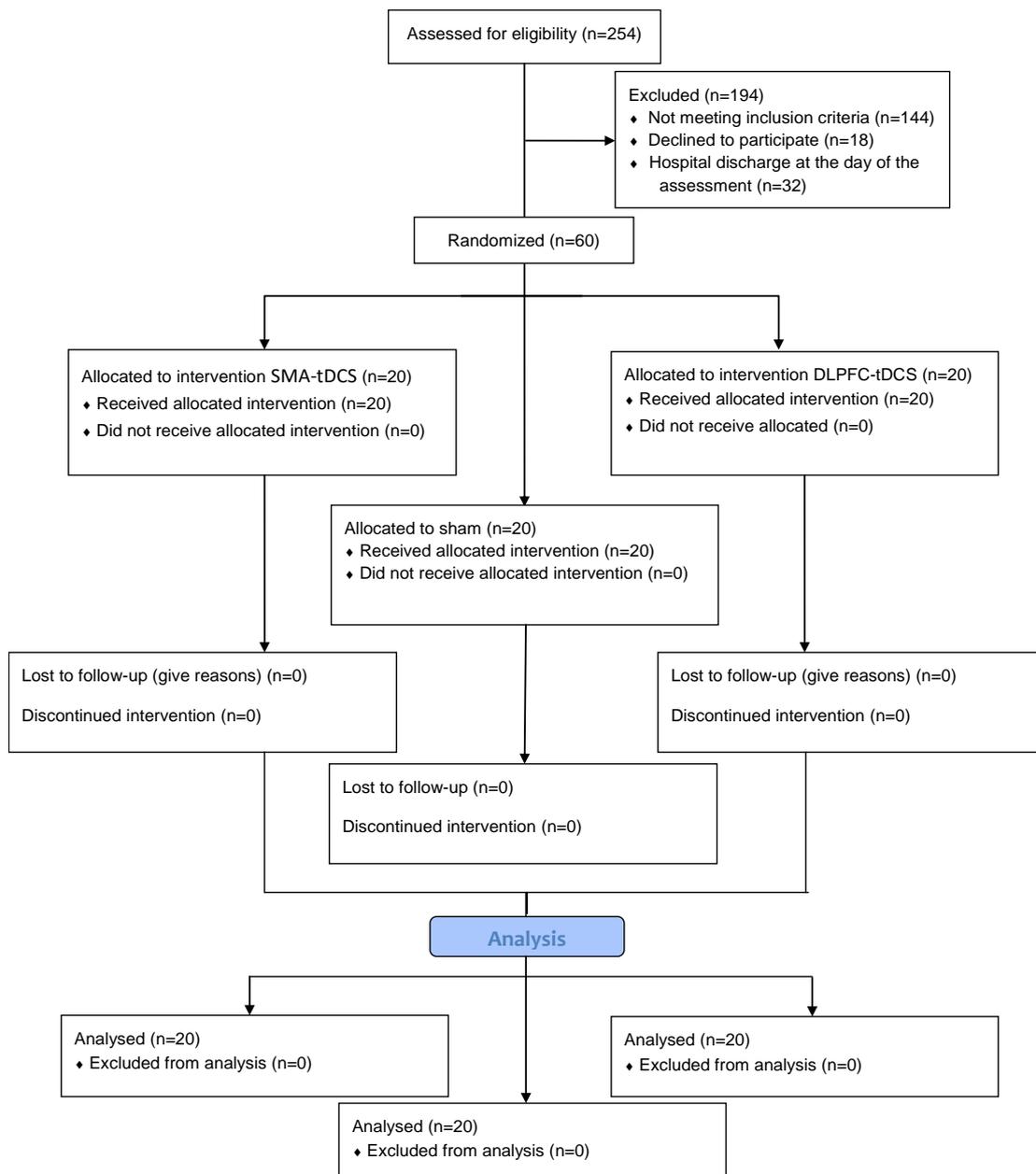


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flowchart on the recruitment of hospitalized patients with Covid-19. Abbreviations: tDCS, Direct Current Transcranial Stimulation; DLPFC-tDCS, active-tDCS to the dorsolateral prefrontal cortex; SMA-tDCS, active-tDCS to the supplementary motor area.

Statistical analysis showed no differences among groups for age, disease severity, symptoms and hospitalization length ($p>0.34$ for all cases; Table 1). When comparing frequencies of clinical data among groups (Table 1), chi-squared test showed no differences for gender, clinical profile containing comorbidities, clinical signs and symptoms at hospital admission, and use of drugs during hospitalization. In the latter, there was an exception for the use of anti-inflammatory drugs ($p=0.03$), with post-hoc analysis indicating greater number of patients in SMA-tDCS group concerning DLPFC-tDCS group.

Table 1. Patients' clinical data.

	tDCS group			χ^2 (p-value)
	Sham-tDCS (n=20)	SMA-tDCS (n=20)	DLPFC-tDCS (n=20)	
Sex [male], N° (%)	17(85)	13(65)	16(80)	2.42(0.3)
Age [years], mean (SD)	49.6(12.8)	50.7(13.5)	50.6(10.1)	0,949 ^a
Disease severity [score], median (IQR)	3.4(0.7)	3.4(0.6)	3.2(0.4)	0,342 ^b
Symptoms' length [days], mean (SD)	12(5.2)	12.5(3.1)	12.3(4)	0,927 ^a
Hospitalization length [days], median (IQR)	4.6(5.3)	3.5(1.8)	5.1(4.3)	0,685 ^b
Clinical profile, N° (%)				
Cardiovascular disease (all)	6(30)	8(40)	7(35)	0.44(0.8)
Hypertension	6(30)	8(40)	6(30)	0.6(0.74)
Coronary heart disease	0(0)	1(5)	1(5)	1.03(0.60)
Dilated cardiomyopathy	1(5)	0(0)	1(5)	1.03(0.60)
Heart failure	0(0)	1(5)	0(0)	2.03(0.36)
Acute myocardial infarction	0(0)	1(5)	0(0)	2.03(0.36)
Diastolic dysfunction	1(5)	0(0)	0(0)	2.03(0.36)
Metabolic disorders (all)	11(55)	11(55)	6(30)	3.35(0.19)
Obesity	3(15)	5(25)	2(10)	1.68(0.43)
Diabetes	8(40)	7(35)	5(25)	1.05(0.59)
Dyslipidemia	1(5)	2(10)	0(0)	2.11(0.35)
Hypothyroidism	1(5)	1(5)	0(0)	1.03(0.60)
Chronic pulmonary disease	0(0)	1(5)	1(5)	1.03(0.60)
Asthma	1(5)	1(5)	1(5)	0.00(1.00)
Smoking	0(0)	1(5)	1(5)	1.03(0.60)
AIDS/HIV	0(0)	2(10)	0(0)	4.14(0.13)
Malignant neoplasm	2(10)	0(0)	1(5)	2.11(0.35)
Anxiety	0(0)	0(0)	2(10)	4.14(0.13)
Depression	0(0)	0(0)	1(5)	2.03(0.36)
Liver diseases	2(10)	1(5)	1(5)	0.54(0.77)
Other comorbidities	2(10)	2(10)	5(25)	2.35(0.31)
Clinical signs and symptoms at hospital admission, N° (%)				
Fever, > 37.5 °C	15(75)	10(50)	16(80)	4.78(0.09)
Rash	0(0)	0(0)	1(5)	2.03(0.36)
Cough	10(50)	12(60)	11(55)	0.40(0.82)
Odynophagy	1(5)	1(5)	3(15)	1.75(0.42)

Nasopharyngitis	1(5)	0(0)	0(0)	2.03(0.36)
Rhinorrhoea	0(0)	1(5)	1(5)	1.03(0.60)
Dyspnea	8(40)	9(45)	11(55)	0.94(0.63)
Desaturation	3(15)	1(5)	2(10)	1.11(0.57)
Respiratory failure	0(0)	2(10)	0(0)	4.14(0.13)
Pleuritic pain	2(10)	0(0)	1(5)	2.11(0.35)
Abdominal pain	1(5)	0(0)	0(0)	2.03(0.36)
Diarrhoea	2(10)	6(30)	4(2)	2.50(0.29)
Nausea/Vomiting	2(10)	3(15)	2(10)	0.32(0.85)
Fatigue/Malaise	13(65)	11(55)	13(65)	0.56(0.75)
Prostration	2(10)	2(10)	1(5)	0.44(0.80)
Myalgia	8(40)	8(40)	7(35)	0.14(0.93)
Arthralgia	1(5)	0(0)	2(10)	2.11(0.35)
Anosmia / Ageusia	2(10)	3(15)	5(25)	1.68(0.43)
Headache	2(10)	4(2)	5(25)	1.56(0.46)
Altered level of consciousness	0(0)	1(5)	0(0)	2.03(0.36)
Anorexia	0(0)	1(5)	0(0)	2.03(0.36)
liver abscess	1(5)	0(0)	0(0)	2.03(0.36)
Pulmonary infarction	1(5)	0(0)	0(0)	2.03(0.36)
Hemorrhage	0(0)	1(5)	0(0)	2.03(0.36)
Decompensated heart failure	0(0)	0(0)	1(5)	2.03(0.36)
Drugs in use during hospitalization, N° (%)				
Corticosteroids	3(15)	7(35)	6(30)	2.22(0.33)
Antibiotics	16(80)	19(95)	14(70)	4.23(0.12)
Anticoagulants	16(80)	15(75)	17(85)	0.63(0.73)
Antivirals	1(5)	1(5)	0(0)	1.03(0.60)
Antipsychotics	2(10)	1(5)	2(10)	0.44(0.80)
Antidepressants	1(5)	0(0)	1(5)	1.03(0.60)
Anti-inflammatory	13(65)	19(95)	12(60)	7.33(0.03)*
Antihypertensive	6(30)	8(40)	2(10)	4.77(0.09)
Antipyretic and/or Analgesic	18(90)	19(95)	18(90)	0.44(0.8)
Antiemetic	17(85)	17(85)	14(70)	1.88(0.39)
Broncholytic	7(35)	9(45)	12(60)	2.54(0.28)

Abbreviations: tDCS, transcranial direct current stimulation; SMA, supplementary motor area; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex. ^a One-way ANOVA. ^b Kruskal-Wallis test. *p<0.05.

Two-way ANOVA showed a significant time effect for almost all vital signs (Table 2). There were greater values for body temperature ($P=0.00$) in the post- than pre-intervention period. While heart rate ($P=0.00$) showed lower values in post-concerning pre-intervention. There were no interaction and group effect, and no differences were found for respiratory rate and peripheral oxygen saturation (Table 2).

Table 2. Comparison of patients' vital signs measured pre and post-intervention for each tDCS group.

		tDCS group			<i>F value (p-value)</i>		
		Sham-tDCS	SMA-tDCS	DLPFC-tDCS	Time	Group	Interaction
		(n=20)	(n=20)	(n=20)	factor	factor	
Heart rate (bpm)	<i>Pre</i>	84.3(12.3)	81.1(14.9)	84.3(15.4)	11.91	0.29	0.17
	<i>Post</i>	80.7(13.8)	77.2(16.7)	79(16.0)	(0.00)*	(0.75)	(0.84)
Respiratory rate (breaths/min)	<i>Pre</i>	21.4(4.5)	20.9(3.1)	19.8(3.7)	2.34	0.92	0.07
	<i>Post</i>	20.6(4.7)	20.3(3.1)	19.3(3.8)	(0.13)	(0.40)	(0.93)
Body temperature(°C)	<i>Pre</i>	36.1(0.6)	35.8(0.7)	36(0.8)	28.5	0.70	0.10
	<i>Post</i>	36.4(0.6)	36.2(0.7)	36.3(0.6)	(0.00)*	(0.51)	(0.95)
SpO ₂ (%)	<i>Pre</i>	96.6(2.0)	95.6(3.1)	95.4(1.9)	0.00	1.40	2.2
	<i>Post</i>	96.3(2.0)	95.3(2.2)	96.2(1.7)	(0.89)	(0.26)	(0.12)

Data are expressed as mean (standard deviation). Abbreviations: tDCS, transcranial direct current stimulation; SMA, supplementary motor area; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SpO₂, oxygen saturation. *p<0.05.

Regarding the results of the Brunoni tDCS Adverse Effects Questionnaire, no statistical differences among groups were found for both frequency ($P \geq 0.06$) and intensity ($P \geq 0.06$) related to all symptoms evaluated (Table 3). For *Sham*-tDCS group, headache and sleepiness were the most frequent symptoms among patients (20% for each symptom). For SMA-tDCS and DLPFC-tDCS group, tingling was the most frequent symptom (40% and 30%, respectively). Regarding symptoms' intensity, the median value was one for all symptoms reported for all groups. For the perceived relationship of adverse events with tDCS, itching and burning sensation were between those with higher median scores for all groups. For *Sham*-tDCS group there was also scalp pain and for DLPFC-tDCS group the headache. Any skin lesions or episodes of falls were observed for all patients evaluated (Table 3).

Table 3. Summary of patients' reported adverse events as frequency, intensity, and perceived relationship to tDCS.

Adverse Event		tDCS group			χ^2 (p-value)
		Sham-tDCS (n=20)	SMA-tDCS (n=20)	DLPFC- tDCS (n=20)	
Headache	N° (%)	4(20)	7(35)	1(5)	5.63(0.06) ^a
	Intensity	1(1-2)	1(1-3)	1(1-2)	0.06 ^b
	Relation	3.5(2-5)	3(1-4)	4(4-4)	
Neck pain	N° (%)	3(15)	1(5)	1(5)	1.75(0.42) ^a
	Intensity	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0.42 ^b
	Relation	4(1-4)	3(3-3)	1(1-1)	
Scalp pain	N° (%)	1(5)	2(10)	0(0)	2.11(0.35) ^a
	Intensity	1(1-3)	1(1-3)	1(1-1)	0.36 ^b
	Relation	5(5-5)	4(3-5)		
Itching	N° (%)	1(5)	1(5)	2(10)	0.54(0.76) ^a
	Intensity	1(1-2)	1(1-3)	1(1-2)	0.79 ^b
	Relation	5(5-5)	5(5-5)	4(3-5)	
Tingling	N° (%)	3(15)	8(40)	6(30)	3.12(0.21) ^a
	Intensity	1(1-3)	1(1-2)	1(1-3)	0.28 ^b
	Relation	4(2-4)	4.5(3-5)	3(2-5)	
Burning sensation	N° (%)	1(5)	4(20)	2(10)	2.26(0.32) ^a
	Intensity	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0.33 ^b
	Relation	5(5-5)	5(3-5)	4(3-5)	
Skin redness	N° (%)	0(0)	0(0)	0(0)	
	Intensity	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	
	Relation				
Sleepiness	N° (%)	4(20)	4(20)	3(15)	0.22(0.90) ^a
	Intensity	1(1-3)	1(1-2)	1(1-3)	0.89 ^b
	Relation	2(1-4)	2.5(1-4)	1(1-2)	
Trouble concentrating	N° (%)	1(5)	3(15)	1(5)	1.75(0.42) ^a
	Intensity	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0.42 ^b
	Relation	2(2-2)	2(2-4)	1(1-1)	
Acute mood change	N° (%)	0(0)	0(0)	0(0)	
	Intensity	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	
	Relation				
Spatial disorientation	N° (%)	0(0)	0(0)	1(5)	2.03(0.36) ^a
	Intensity	1(1-1)	1(1-1)	1(1-2)	0.37 ^b
	Relation			2(2-2)	

Intensity and Relation are expressed as median (minimum-maximum). Abbreviations: tDCS, transcranial direct current stimulation; SMA, supplementary motor area; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex. ^a Chi-squared test. ^b Kruskal-Wallis test.

Discussion

The present study aimed to assess the safety and feasibility of applying a single session of tDCS in 60 Covid-19 patients, admitted to a semi-intensive unit. The Subjects were randomized into three groups SMA-tDCS, DLPFC-tDCS and *Sham*-tDCS. The safety of tDCS was based on the presence of signs and symptoms after the stimulation, assessed through the Brunoni adverse events questionnaire, vital signs changes, as well as the occurrence of skin injuries, falls and worsening of health condition including transfer to the ICU, orotracheal intubation and death during or in the following hour after the intervention. As for vital signs, there were an increase body temperature values and a decrease in heart rate at the post-intervention moment, however, all vital signs mean values remained as those established in the inclusion criteria session. There was no statistically significant difference between real and *Sham* stimulation regarding the frequency and intensity of each symptom. Our results support the use of the tDCS in this population due to the absence of substantial changes in the outcomes assessed, which could lead to interruption of the individuals' participation in the study. Such findings suggest that the application of tDCS was safe and tolerable, with all individuals included completing the proposed protocol.

Considerations related to stimulation parameters

It is well known that factors such as electrode size, current intensity and method of conductivity with the scalp must be taken into account in order to guarantee safety by modulating possible adverse events during tDCS application. The parameters used in this study are in accordance with conventional standards used in previous studies [37,49] Standard pad-wrapped tDCS electrodes are typically square measuring 25cm² or 35cm²[37,49]. The current intensity most frequently used in researches are 1 and 2mA. An appropriate electrolyte buffer such as gel, paste or saline solution between the electrode and the skin is also indicated [50]. In this study we used an intensity of 2mA and electrodes of 35cm² and the adverse events were mild according to Brunoni's tDCS adverse effects questionnaire, with no statistical difference related to intensity and frequency between groups. As far as we know, in the literature, the worst side effect related to the intensity during tDCS application was due to a single case where the applied intensity was 3mA, which caused

respiratory and motor paralysis in an individual. However, there were improvements in symptoms after interruption of the current and no need for hospitalization [51,52]. Recent authors argue that an intensity lower than or equal to 4mA is safe for the general population, including susceptible individuals with altered neuroanatomy and physiology such as those with stroke [37,53,54].

Brunoni *et al* gathered 209 articles (n3.836) aiming to identify the possible adverse effects linked to the use of tDCS, showing that studies that used electrodes smaller than 25cm² had higher incidence of tingling at the application site [49]. While according to Turi *et al*, decreasing the electrode sizes from 35 cm² to 16 cm² led to skin discomfort reduction in a tDCS protocol with intensities between 0.5 and 1.5mA [55]. Sampaio-Junior *et al* used 25cm² electrodes, with an intensity of 2mA and the adverse effects presented showed no difference between the groups, with the exception of skin redness, which was greater in the active group [23]. Mild to moderate tingling, itching, and fatigue were experienced in a study by Cleland *et al*, which used electrodes with an area of 25cm² and 1mA of intensity. [56].

Regarding the current transmission over the scalp, saline solution is prioritized as a conductivity method to ensure adequate electrolyte transport. Dundas *et al* found that higher NaCl concentrations (220mM) are related to increasing discomfort during tDCS use and that lower concentrations seem to make it more bearable (15 mM). The use of electrodes soaked in saline solution (15-140 mM) is recommended, aiming discomfort reduction and minimizing chemical reactions at the electrode-skin interface [59]. In our study, we chose to apply a conventional saline solution at 0.9%, which contains 154mM of NaCl per liter which is slightly above the recommended concentration for optimal patient comfort, however the incidence of skin lesions was zero. In a case reported by Wang *et al*, 46 mM saline solution was used, and even so, burns were observed in the frontal region. Cases like the aforementioned are rare, but it is always worth paying attention to the method of positioning the electrodes and whether they are in adequate conditions[60]. Therefore, it may be beneficial to reduce the saline concentration if a given individual reports atypical discomfort on the application of tDCS. The adoption of the precautions previously mentioned in the present study ensured the non-occurrence of serious adverse events, with no need to interrupt the protocol in any case.

Safety and feasibility of tDCS in Covid-19 patients

There were no statistically significant differences between the stimulated groups regarding clinical data. Most individuals were male and had a mean age of around 50 years for all groups. Regarding the severity of the disease, the majority obtained a classification of mild disease, where they were without or in need of low-flow oxygen support. The average length of symptoms was 12 days for each group and the median hospital length of stay ranged from 3 to 5 days. Comorbidities such as hypertension and diabetes were the most common for the 3 groups, with higher percentages in relation to other reported diseases. For signs and symptoms presented at hospital admission and use of medications during hospitalization, there was no distinction between the groups, except for the use of anti-inflammatory drugs, which were more used by the SMA-tDCS group. Given the above, the sample included in the present study showed homogeneity group distribution and therefore we believe that our results regarding the safety of the tDCS application were not influenced by the patients' clinical data.

The vital signs assessment has not been reported in tDCS safety studies, according to our research. Our results evidenced a significant increase in body temperature and heart rate decrease in the post-intervention period, with no interaction or group effect. Chhatbar *et al* assessed the safety of a single session of bihemispheric tDCS at C3 and C4, with an escalated intensity of 4mA in individuals with stroke, and observed that the body temperature did not significantly changed, remaining below 35°C. Although the authors measured vital signs in their protocol, they did not report them in their results [53]. In our study, we assume that the increase in body temperature has occurred due to active infection by Covid-19 and systemic inflammatory reaction, and despite significant changes in the vital signs mentioned above in the post-intervention period, the mean values remained as those considered within the normal range [38,39].

According to our findings, the most common adverse effects were headache and somnolence for the *Sham*-tDCS group and tingling for the SMA-tDCS and DLPFC-tDCS groups, with overall symptom intensity ranging from mild to moderate. Rassovsky *et al* identified mild symptoms such as itching, pain, burning and heat in the active stimulation groups compared to sham after a single session of 2mA tDCS

in the DLPFC in individuals with schizophrenia [63]. While Schilling *et al* identified in subjects with the same pathology, symptoms including burning, itching, tingling, optical effects such as blurred vision, heat, disturbed concentration and tiredness, through a single dose of tDCS at 2mA in the DLPFC. Although the symptoms were not graded in terms of intensity, they were well tolerated and the authors did not observe any difference between the active or simulated stimulation groups [64]. In stroke patients undergoing single-dose tDCS escalated to 4mA, transient sensations of redness, tingling, and itching were observed, but these sensations were mild and did not interfere with participation in therapy during the session [53]. In the study by Criminger *et al*, an individual with Parkinson's Disease (PD) was excluded when he felt a headache after the first tDCS session in the DLPFC with an intensity of 2mA [65]. In contrast, Da Silva *et al*, when stimulating the SMA and the primary motor cortex of individuals with PD, did not identify adverse effects when applying a dose of tDCS at 2mA [66].

The appearance of tingling at the application site is expected during brain stimulation through tDCS, and may be due to cutaneous nociceptive stimulation of the cranial spinal nerves[67]. In this study, this symptom was more frequent in the active stimulation groups, where the current remained longer, corroborating this physiological explanation. The presence of headache can be justified by the mechanical compressive effects exerted by the elastic used to fix the electrodes to the skullcap [68]. Furthermore, we suppose that the calm environment and the reduction of external stimuli during the application of the current may have contributed to the somnolence of some individuals.

The evaluation of the safety of tDCS is still little prioritized, the studies are more focused on the effectiveness of the technique than on the evaluation of possible damages. Many researchers summarize the assessment only to the presence of common symptoms related to the technique. This management makes it difficult to prevent and minimize other possible damages. At present, in addition to symptoms and vital signs, mentioned above, other aspects that contraindicate the application or continuity of the technique, such as falls and worsening health conditions, were taken into account. Such outcome measures are not commonly reported in tDCS safety articles, and this may be due to the fact that most studies were performed in an outpatient setting and with patients with a lower degree of

health impairment and more clinically stable in terms of the course of the disease. In our study, there were no episodes of falls, no participant was transferred to the ICU, intubated or died after stimulation. In the study by Chhatbar *et al*, a neurologist monitored the application of tDCS to detect any signs of seizure or other unspecified safety issues. In addition, after two weeks of application of tDCS at 3.5mA, one individual died, but the case was investigated and the hypothesis of death related to tDCS was excluded [53]. Finally, in addition to the use of conventional parameters previously reported as safe in other health conditions, the experience of our researchers in the health area and previous training in the application of tDCS contributed to the safety of its use.

Conclusions and Future perspectives

Based on our results and on previous studies carried out with other populations, we conclude that tDCS is a safe technique for patients with Covid-19, besides a cost-effective therapy. Despite tDCS has been proven to be feasible and with a relatively simple application, we emphasize that its application must be done by trained professionals who have knowledge about the safer stimulation parameters demonstrated by previous studies and the possible adverse effects of the technique, in order to offer greater safety levels during its application. We also encourage the use of standardized assessment instruments, since the heterogeneity of assessment measures, together with diversified stimulation protocols, make it difficult to identify more robust results regarding the safety of tDCS in individuals infected with Sars-Cov-2. Furthermore, given the fact that Covid-19 is a multisystemic disease with a wide spectrum of symptoms and severity, we suggest that the analysis of vital signs must be considered pre and post-intervention and that the treatment environment has enough material resources for sterilization and prevention of contamination and virus dissemination. Another positive aspect to be highlighted is that our study protocol used two brain areas for the tDCS application, with no relevant adverse effects in none of them. However, we suggest investigating the safety of tDCS in other application sites. In addition, we also suggest investigating its long-term effects in patients with Covid-19, since this study aimed to assess only the safety of a single session of brain stimulation, without a follow-up period, being a limitation of the

present. In addition, future studies may contribute to evaluating the safety of tDCS in patients in the post-hospital phase or those who will possibly develop long Covid.

References

- [1] Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 2021;69:205–11. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>.
- [2] Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* 2021;16:e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>.
- [3] Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol* 2021;12:624968. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624968>.
- [4] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:1–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- [5] Zifko U, Schmiedlechner T, Saelens J, Zifko K, Wagner M, Assadian O, et al. Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. *J Neurol Sci* 2021;425:117438. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117438>.
- [6] Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One* 2021;16:e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- [7] Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020;9:100163. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.

- [8] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
- [9] Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GeertJCM, Rasquin SMC, van Horn YY, Dremmen MPM, et al. COVID-19: patient characteristics in the first phase of post-intensive care rehabilitation. *Arch Rehabil Res Clin Transl* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100108>.
- [10] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81:e4–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
- [11] Jacobs LG, Gournas Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One* 2020;15:e0243882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.
- [12] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- [13] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- [14] Fernández-de-las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Rodríguez-Jiménez J, Martín-Guerrero JD, Cigarán-Méndez M. The number of symptoms at the acute COVID-19 phase is associated with anxiety and depressive long-term post-COVID symptoms: A multicenter study. *J Psychosom Res* 2021;150:110625. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110625>.
- [15] Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One* 2021;16:e0254347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254347>.

- [16] Zang K, Chen B, Wang M, Chen D, Hui L, Guo S, et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. *Nurs Crit Care* 2020;25:360–7. <https://doi.org/10.1111/nicc.12455>.
- [17] Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017;43:171–83. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4612-0>.
- [18] Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in postintensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;57:443–50. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06660-5>.
- [19] Piquet V, Luczak C, Seiler F, Monaury J, Martini A, Ward AB, et al. Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102:1067–74. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.01.069>.
- [20] Lattari E, Oliveira BRR, Monteiro Júnior RS, Marques Neto SR, Oliveira AJ, Maranhão Neto GA, et al. Acute effects of single dose transcranial direct current stimulation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13:e0209513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209513>.
- [21] McClintock SM, Martin DM, Lisanby SH, Alonzo A, McDonald WM, Aaronson ST, et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. *Depress Anxiety* 2020;37:261–72. <https://doi.org/10.1002/da.22988>.
- [22] Nikolin S, Boonstra TW, Loo CK, Martin D. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. *PLoS One* 2017;12:e0181833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181833>.
- [23] Sampaio-Junior B, Tortella G, Borrione L, Moffa AH, Machado-Vieira R, Cretaz E, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an

Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:158–66. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4040>.

[24] Bashir S, Al-Hussain F, Hamza A, Asim Niaz T, Albaradie R, Habib SS. Cognitive function assessment during 2 mA transcranial direct current stimulation in DLPFC in healthy volunteers. *Physiol Rep* 2019;7:e14264. <https://doi.org/10.14814/phy2.14264>.

[25] Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt M-A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul* 2016;9:501–17. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>.

[26] Moreno ML, Vanderhasselt M-A, Carvalho AF, Moffa AH, Lotufo PA, Benseñor IM, et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. *Neurosci Lett* 2015;591:126–31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.02.036>.

[27] Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res* 2018;202:203–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.032>.

[28] Schwippel T, Papazova I, Strube W, Fallgatter AJ, Hasan A, Plewnia C. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:1339–50. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.09.009>.

[29] Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, Torres IL da S, Fregni F, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Sci Rep* 2017;7:135. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00185-w>.

[30] Zhang W, Lang S, Zheng Y, Qin X, Chen H, You Y, et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Versus Electroacupuncture on Working

Memory in Healthy Subjects. *J Altern Complement Med* 2019;25:637–42. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0532>.

[31] Alonzo A, Fong J, Ball N, Martin D, Chand N, Loo C. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *J Affect Disord* 2019;252:475–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.041>.

[32] Batista EK, Klauss J, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv066>.

[33] Dagan M, Herman T, Harrison R, Zhou J, Giladi N, Ruffini G, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:642–6. <https://doi.org/10.1002/mds.27300>.

[34] Sohn MK, Jee SJ, Kim YW. Effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and lower extremity strength in hemiplegic stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2013;37:759–65. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.759>.

[35] Zhou D, Zhou J, Chen H, Manor B, Lin J, Zhang J. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multiscale complexity of dual-task postural control in older adults. *Exp Brain Res* 2015;233:2401–9. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4310-0>.

[36] da Silva FTG, Browne RAV, Pinto CB, Saleh Velez FG, do Egito EST, do Rêgo JTP, et al. Transcranial direct current stimulation in individuals with spinal cord injury: Assessment of autonomic nervous system activity. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35:159–69. <https://doi.org/10.3233/RNN-160685>.

[37] Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016;9:641–61. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>.

[38] Alaparathi GK, Gatty A, Samuel SR, Amaravadi SK. Effectiveness, Safety, and Barriers to Early Mobilization in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2020;2020:7840743. <https://doi.org/10.1155/2020/7840743>.

- [39] Petraglia F, Chiavilli M, Zaccaria B, Nora M, Mammi P, Ranza E, et al. Rehabilitative treatment of patients with COVID-19 infection: the P.A.R.M.A. evidence based clinical practice protocol. *Acta Biomed* 2020;91:e2020169. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10629>.
- [40] World Health Organization. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis> (accessed March 8, 2021).
- [41] Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:259–61. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00106-5](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00106-5).
- [42] Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:3–6.
- [43] Yozbatiran N, Keser Z, Davis M, Stampas A, O'Malley MK, Cooper-Hay C, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex and robot-assisted arm training in chronic incomplete cervical spinal cord injury: A proof of concept sham-randomized clinical study. *NeuroRehabilitation* 2016;39:401–11. <https://doi.org/10.3233/NRE-161371>.
- [44] Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845–50. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>.
- [45] Bikson M, Hanlon CA, Woods AJ, Gillick BT, Charvet L, Lamm C, et al. Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. *Brain Stimul* 2020;13:1124–49. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.010>.
- [46] 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* 2005;64:872–5. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>.

- [47] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899–901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>.
- [48] Berney S, Haines K, Skinner EH, Denehy L. Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Phys Ther* 2012;92:1524–35. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110406>.
- [49] 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. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>.
- [50] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1774–809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>.
- [51] Lippold OC, Redfearn JW. MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN. *Br J Psychiatry* 1964;110:768–72. <https://doi.org/10.1192/bjp.110.469.768>.
- [52] Redfearn JWT, Lippold OCJ, Costain R. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. *The British Journal of Psychiatry* 1964;110:773–85. <https://doi.org/10.1192/bjp.110.469.773>.
- [53] Chhatbar, Chen, Deardorff, Blair Dellenbach, Steven A. Kautz, Mark S. George. Safety and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation to Stroke Patients – A Phase I Current Escalation Study 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411981/> (accessed January 7, 2022).
- [54] Khadka N, Borges H, Paneri B, Kaufman T, Nassis E, Zannou AL, et al. Adaptive current tDCS up to 4 mA. *Brain Stimul* 2020;13:69–79. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.027>.

- [55] Turi Z, Ambrus GG, Ho K-A, Sengupta T, Paulus W, Antal A. When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density. *Brain Stimul* 2014;7:460–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.059>.
- [56] Cleland BT, Galick M, Huckstep A, Lenhart L, Madhavan S. Feasibility and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in an Outpatient Rehabilitation Setting After Stroke. *Brain Sci* 2020;10:719. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100719>.
- [57] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>.
- [58] Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998;9:2257–60. <https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>.
- [59] Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1166–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.010>.
- [60] Wang J, Wei Y, Wen J, Li X. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2015;8:165–6. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.015>.
- [61] Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2010;3:58–9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.04.002>.
- [62] Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, et al. The Role of Contact Media at the Skin-electrode Interface During Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2014;7:762–4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.006>.

- [63] Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK, Wu AD, Iacoboni M, Helleman G, et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS One* 2018;13:e0197023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197023>.
- [64] Schilling, Bossert, König. Acute effects of a single dose of 2 mA of anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex on executive functions in patients with schizophrenia—A randomized controlled trial 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284793/> (accessed January 7, 2022).
- [65] Criminger C, Swank C, Almutairi S, Mehta J. Transcranial direct current stimulation plus concurrent activity may influence task prioritization during walking in people with Parkinson's disease – initial findings. *JPRLS* 2018;8:25–32. <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S161740>.
- [66] da Silva DCL, Lemos T, de Sá Ferreira A, Horsczaruk CHR, Pedron CA, de Carvalho Rodrigues E, et al. Effects of Acute Transcranial Direct Current Stimulation on Gait Kinematics of Individuals With Parkinson Disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2018;34:262–8. <https://doi.org/10.1097/TGR.000000000000203>.
- [67] Jaberzadeh S, Bastani A, Zoghi M, Morgan P, Fitzgerald PB. Anodal Transcranial Pulsed Current Stimulation: The Effects of Pulse Duration on Corticospinal Excitability. *PLoS One* 2015;10:e0131779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131779>.
- [68] Paneri B, Adair D, Thomas C, Khadka N, Patel V, Tyler WJ, et al. Tolerability of Repeated Application of Transcranial Electrical Stimulation with Limited Outputs to Healthy Subjects. *Brain Stimul* 2016;9:740–54. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.008>.

Capítulo 5 Considerações Finais

5.1 Contextualização

Os dados contidos neste documento fazem parte de um projeto intitulado Neuromodulação na Covid-19, o qual teve como objetivo avaliar a segurança e os efeitos da ETCC em desfechos como humor, funcionalidade e função executiva e memória em pacientes com Covid-19 internados em unidade semi-intensiva. As áreas cerebrais estimuladas foram escolhidas de acordo com o desfecho avaliado, sendo utilizados três protocolos de estimulação: ETCC-CPDLE (n=20), visando estimular o CPFLE; ETCC-AMS (n=20), visando estimular a área motora suplementar e ETCC-*Sham* (n=20). Parte dos dados coletados no projeto supracitado serviu para elaboração da presente dissertação e de um manuscrito. Na dissertação foram utilizados os desfechos segurança e humor, sendo utilizados dados dos grupos ETCC-*Sham* (n=20) e ETCC-CPDLE (n=20). Já o manuscrito utilizou apenas o desfecho segurança, com inclusão do grupo ETCC- AMS.

5.2 Considerações sobre a dissertação

Até onde sabemos o presente estudo é pioneiro em avaliar os efeitos de uma única sessão de ETCC em indivíduos com Covid-19 hospitalizados. Foram avaliados a segurança e viabilidade da técnica, além de seus efeitos sobre o humor nessa população. O protocolo de estimulação visou estimular o CPFLE, sendo utilizados dois grupos: ETCC-*Sham* e ETCC-CPFLE. A amostra avaliada foi distribuída homogeneamente entre os dois grupos quanto ao sexo, idade, duração dos sintomas, severidade da doença e tempo de internação hospitalar. Dentre as comorbidades avaliadas, hipertensão e diabetes foram as doenças mais frequentes em ambos os grupos. Febre, fadiga, tosse e dispneia foram os sintomas mais frequentes na admissão hospitalar em ambos os grupos. Apesar da sintomatologia apresentada, os indivíduos incluídos foram classificados com grau moderado de acometimento pela Covid-19, de acordo com a escala ordinal de melhora clínica da OMS.

Quanto aos sinais vitais, houve aumento significativo temperatura corporal em ambos os grupos, além de redução significativa da frequência cardíaca no período pós em relação ao pré-intervenção. Também houve uma tendência de aumento da SpO2 no grupo ETCC-CPDLE após a intervenção. Embora os sinais vitais tenham sofrido alterações após a intervenção, tais mudanças estiveram presentes em ambos os grupos, portanto tais resultados não podem ser atribuídos exclusivamente ao uso da ETCC. Ademais, os valores médios dos sinais vitais não extrapolaram aqueles tidos como parâmetros de normalidade em nenhum dos grupos.

De acordo com os resultados, os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e sonolência para o grupo ETCC-*Sham* e formigamento para o grupo ETCC-CPDLE, sendo a intensidade máxima classificada como moderada, de acordo com o questionário de Brunoni. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência e intensidade dos sinais e sintomas apresentados. Ademais, a aplicação da corrente foi bem tolerada e os sintomas não interferiram na participação dos pacientes no estudo, além de não haver desistências durante o protocolo. Tais fatos possibilitam a inferência de que a ETCC é uma técnica segura e viável em pacientes com Covid-19, entretanto ressaltamos que para maior garantia de segurança, a técnica deve ter sua aplicação realizada por profissionais capacitados, que conheçam os possíveis efeitos adversos da corrente e saibam como manuseá-los. Ademais, visando maior segurança durante a aplicação da ETCC, além do questionário de Brunoni, também incentivamos a adoção de medidas como a aferição dos sinais vitais previamente e após a aplicação da técnica.

Em relação à eficácia da ETCC sobre os parâmetros de humor, foi identificada redução significativa das pontuações dos inventários de ansiedade e depressão de Beck no período pós em relação ao pré-intervenção em ambos os grupos, indicando melhora do quadro de ansiedade e depressão dos participantes. O presente estudo aderiu às recomendações para realização de ensaios clínicos CONSORT, visando reduzir possíveis vieses metodológicos. Acreditamos que a não apreciação dos resultados esperados para o grupo que recebeu a estimulação ativa,

i.e., esperava-se uma redução dos níveis de depressão e ansiedade significativamente maior para o grupo ETCC-CPDLE em relação ao ETCC-*Sham*, se deve ao fato de que o presente estudo realizou apenas uma única sessão da ETCC, não sendo provavelmente suficiente para causar mudanças expressivas em nossa amostra. Além disso, o fato do presente se valer de uma amostra de conveniência impossibilitou a utilização da graduação do nível de ansiedade e depressão como um critério de inclusão, sendo esta uma limitação do presente estudo. De acordo com os inventários de Beck, nossa população foi classificada com grau leve de ansiedade e depressão, podendo tal fato ter contribuído para a não apreciação de resultados mais robustos, visto que indivíduos com maior grau de ansiedade e depressão poderiam ser mais sensíveis aos efeitos da intervenção.

Nosso estudo nos permite concluir que a ETCC é uma técnica segura e viável em indivíduos com Covid-19 hospitalizados e que o sítio de estimulação e parâmetros utilizados, apesar de não causar redução expressiva nos níveis de ansiedade e depressão, não causou piora do quadro de humor dos participantes. Recomendamos a realização de estudos com maior número de sessões para a apreciação de resultados mais robustos relacionados aos efeitos da ETCC sobre o humor de indivíduos com Covid-19.

5.3 Considerações sobre o manuscrito

O presente manuscrito objetivou avaliar a segurança de uma única sessão de ETCC em indivíduos com Covid-19 hospitalizados. Além dos grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPDLE, contidos na dissertação, foi adicionado o grupo ETCC-AMS. A distribuição da maioria dos dados clínicos se manteve homogênea entre os três grupos, com exceção do uso de medicamentos anti-inflamatórios, que foi maior no grupo ETCC-AMS. Contudo, tal diferença não impactou no nível de severidade da Covid-19, que se manteve moderado de acordo com a escala ordinal de melhora clínica da OMS. Diabetes e hipertensão permaneceram como as comorbidades mais frequentes nos três grupos. Assim como na análise isolada dos grupos ETCC-*Sham* e ETCC-CPDLE realizada na dissertação, a inclusão do grupo ETCC-AMS no presente manuscrito também mostrou aumento da temperatura corporal e redução

da frequência cardíaca. Não houve diferença quanto a mudanças na SpO₂. As modificações dos sinais vitais após a aplicação da ETCC estiveram presentes em todos os grupos, não sendo atribuídos exclusivamente ao uso da técnica. Além disso, os valores médios identificados também não excederam aqueles tidos como parâmetros de normalidade em nenhum dos grupos.

Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e sonolência para o grupo ETCC-*Sham* e formigamento para os grupos ETCC-CPDLE e ETCC-AMS, com intensidade variando de leve a moderada de acordo com o questionário de Brunoni. Contudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência e intensidade dos sinais e sintomas apresentados. A aplicação da corrente se mostrou tolerável e os sintomas não interferiram na participação dos participantes no estudo, também não havendo desistências durante o protocolo. Os resultados do presente manuscrito possibilitaram a constatação de que a ETCC aplicada sobre a AMS e CPFDL demonstrou ser uma técnica segura e viável em pacientes com Covid-19 hospitalizados.

5.4 Perspectivas para pesquisa

Apesar da pandemia do coronavírus estar sob controle, seus efeitos são devastadores, com capacidade de gerar alterações a longo prazo. Entretanto, ainda não se sabe o seu real poder deletério em períodos acima de dois anos, devido ao fato de ser uma doença descoberta recentemente. Os resultados contidos neste documento são encorajadores, visto que, além de identificar a ETCC como uma técnica segura em indivíduos com Covid-19, também oferecem subsídio para justificar a realização de estudos com maior número de sessões e que visem investigar seus efeitos sobre indivíduos com maior grau de acometimento do humor. Também sugerimos que a técnica seja investigada em outros acometimentos causados pela doença, contemplando outras áreas de estimulação.

Referências

AHMADIZADEH, M. J.; REZAEI, M.; FITZGERALD, P. B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial. **Brain research bulletin**, v. 153, p. 273–278, nov. 2019.

ASADI-POOYA, A. A.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 413, p. 116832, 15 jun. 2020.

AZABOU, E. et al. Randomized Controlled Study Evaluating Efficiency of Low Intensity Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Dyspnea Relief in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients in ICU: The tDCS-DYSP-COVID Protocol. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 372, 2020.

BAPTISTA, A. F. et al. Applications of Non-invasive Neuromodulation for the Management of Disorders Related to COVID-19. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 573718, 2020.

BATISTA, E. K. et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 12, 10 jun. 2015.

BERNEY, S. et al. Safety and Feasibility of an Exercise Prescription Approach to Rehabilitation Across the Continuum of Care for Survivors of Critical Illness. **Physical Therapy**, v. 92, n. 12, p. 1524–1535, 1 dez. 2012.

BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19? **Bioelectronic medicine**, v. 6, p. 15, 2020.

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–1145, set. 2011.

CASTELO-BRANCO, L.; FREGNI, F. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Prevent and Treat Symptoms Related to Stress: A Potential Tool to Remediate the Behavioral Consequences of the COVID-19 Isolation Measures? **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 14, p. 46, 2020.

CRASKE, M. G. et al. Anxiety disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1–19, 4 maio 2017.

CUNHA. **Manual da versão em português das Escalas Beck – ScienceOpen**. Disponível em: <<https://www.scienceopen.com/document?vid=760d7977-aa5a-4b16-be6a-7f84e0aa0201>>. Acesso em: 24 mar. 2021.

DE LIMA, A. L. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 259, p. 31–37, 1 dez. 2019.

DE SMET, S. et al. Determinants of sham response in tDCS depression trials: a systematic review and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 109, p. 110261, 13 jul. 2021.

DEDONCKER, J. et al. MENTAL HEALTH DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND BEYOND: THE IMPORTANCE OF THE VAGUS NERVE FOR BIOPSYCHOSOCIAL RESILIENCE. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, 11 fev. 2021.

DENG, J. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1486, n. 1, p. 90–111, fev. 2021.

ETKIN, A.; WAGER, T. D. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. **The American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 10, p. 1476–1488, out. 2007.

FUDIM, M. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, 26 maio 2020.

GIORDANO, J. et al. Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. **Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society**, v. 15, n. 1, p. 1559325816685467, mar. 2017.

HAMILTON, J. P. et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. **The American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 7, p. 693–703, jul. 2012.

HERWIG, U.; SATRAPI, P.; SCHÖNFELDT-LECUONA, C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. **Brain Topography**, v. 16, n. 2, p. 95–99, 2003.

HOSSEINI AMIRI, M. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on pain anxiety during burn wound care. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 42, n. 4, p. 872–876, jun. 2016.

IRONSIDE, M. et al. Frontal Cortex Stimulation Reduces Vigilance to Threat: Implications for the Treatment of Depression and Anxiety. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 10, p. 823–830, 15 maio 2016.

IRONSIDE, M. et al. Effect of Prefrontal Cortex Stimulation on Regulation of Amygdala Response to Threat in Individuals With Trait Anxiety: A Randomized Clinical Trial. **JAMA psychiatry**, v. 76, n. 1, p. 71–78, 1 jan. 2019.

IYER, M. B. et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. **Neurology**, v. 64, n. 5, p. 872–875, 8 mar. 2005.

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, 27 2020.

MARTINOTTI, G. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Reduces Craving in Substance Use Disorders: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. **The journal of ECT**, v. 35, n. 3, p. 207–211, set. 2019.

MEHRSAFAR, A. H. et al. A feasibility study of application and potential effects of a single session transcranial direct current stimulation (tDCS) on competitive anxiety, mood state, salivary levels of cortisol and alpha amylase in elite athletes under a real-world competition. **Physiology & Behavior**, v. 227, p. 113173, 1 dez. 2020.

MERON, D. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 57, p. 46–62, out. 2015.

MEV, C. et al. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Canadian Journal of Neurological sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 48, n. 1, p. 66–76, 15 jul. 2020.

MILEV, R. V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 561–575, 1 set. 2016.

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

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 527, n. Pt 3, p. 633–639, 15 set. 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 27 nov. 2001.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**, v. 9, n. 10, p. 2257–2260, 13 jul. 1998.

SALARI, N. et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Globalization and Health**, v. 16, n. 1, p. 57, 6 jul. 2020.

SHARAFI, E. et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression: A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial. **Clinical EEG and neuroscience**, v. 50, n. 6, p. 375–382, nov. 2019.

SHINJO, S. K. et al. Transcranial direct current stimulation relieves the severe anxiety of a patient with COVID-19. **Brain stimulation**, v. 13, n. 5, p. 1352–1353, out. 2020.

SIEGLE, G. J. et al. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. **Biological Psychiatry**, v. 61, n. 2, p. 198–209, 15 jan. 2007.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. **The journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. 144–152, 2018.

TODDER, D. et al. Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-Induced Anxiety in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Study. **The journal of ECT**, v. 34, n. 4, p. e51–e57, dez. 2018.

VERGALLITO, A. et al. **Non-invasive brain stimulation effectiveness in anxiety disorder treatment: a meta-analysis on sham/behavior-controlled studies**medRxiv, , 16 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249892v1>>. Acesso em: 28 fev. 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

XU, F. et al. Depression and insomnia in COVID-19 survivors: a cross-sectional survey from Chinese rehabilitation centers in Anhui province. **Sleep Medicine**, 8 fev. 2021.

YOZBATIRAN, N. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex and robot-assisted arm training in chronic incomplete cervical spinal cord injury: A proof of concept sham-randomized clinical study. **NeuroRehabilitation**, v. 39, n. 3, p. 401–411, 15 jul. 2016.

YY, L. et al. Efficacy and neurophysiological predictors of treatment response of adjunct bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in treating unipolar and bipolar depression. **Journal of affective disorders**, v. 280, n. Pt A, 2 jan. 2021.

Apêndice1– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NEUROMODULAÇÃO NA COVID-19

Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: Esta pesquisa procurará avaliar se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) auxiliaria na redução de sintomas de disfunção executiva (isto é, nas dificuldades para planejar e executar uma tarefa), depressão, ansiedade, frequência cardíaca (isto é, número de batimentos do coração por minuto) e equilíbrio em pacientes internados por Covid-19.

A infecção pelo SARS-CoV2, chamada de Covid-19, pode causar alterações no funcionamento cerebral, levando a sintomas de depressão, ansiedade, além de dificuldades para planejamento, organização e execução de tarefas. A própria internação prolongada pode colaborar para desequilíbrio e diminuição da força muscular nos pacientes. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) é usada no tratamento de diversas doenças, como a depressão e outras condições que geram problemas para a vida independente. Porém, ainda não se sabe se este tipo de tratamento traz benefícios sobre sintomas cognitivos (dificuldades de planejamento, organização e execução de tarefas), de humor (depressão e ansiedade) e sobre a independência dos indivíduos com Covid-19.

Procedimentos: Caso você concorde em participar deste estudo e assine este termo, os seguintes procedimentos serão realizados:

- a) Preenchimento de questionários que medem a presença de sintomas de depressão e ansiedade.
- b) Realização de testes cognitivos (tarefas que exigem atenção, raciocínio, rapidez de pensamento, planejamento, entre outras habilidades).
- c) Realização de testes de equilíbrio e força muscular.
- d) Realização de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS).

Potenciais riscos e benefícios: Os benefícios de sua participação serão a chance de participar do estabelecimento de uma nova técnica para tratamento de problemas de saúde relacionados a Covid-19. No entanto, os resultados da estimulação e dos testes realizados podem não contribuir para melhorar a sua saúde diretamente. Além disso, os resultados deste estudo podem não estar disponíveis a tempo de contribuir para o seu tratamento, já que os dados precisarão ser agrupados com outros.

Os riscos da sua participação serão mínimos. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e publicados em revistas científicas, ou fazerem parte de material educacional, porém nenhuma informação privada, ou que possa levar a sua identificação será fornecida a terceiros. O risco de desconforto e constrangimento durante o preenchimento de questionários será avaliado pelos examinadores e, se necessário, a equipe clínica dos hospitais será acionada para tratamento específico dos sintomas. Caso você se canse durante a realização da testagem, esta poderá ser interrompida. Em relação à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, não há risco com o uso nas especificações utilizados convencionalmente (corrente menor que 96 microC/cm²), não havendo qualquer risco de dano cerebral. O efeito colateral mais comum durante a aplicação é a possibilidade de vermelhidão sob o eletrodo, coceira e formigamento. Raramente ocorre dor-de-cabeça após este procedimento. Caso algum destes sintomas ocorra a você, pedimos que nos contate. Todos os procedimentos serão realizados por pesquisadores treinados e com experiência hospitalar.

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados.

Garantia de esclarecimento: É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Garantia de responsabilidade e divulgação: Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Garantia de ressarcimento de despesas: Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizarão por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

Crítérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo será suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à pesquisa, que não tenha sido previsto neste termo. Quando atingir a coleta de dados necessária a pesquisa será encerrada.

Demonstrativo de infraestrutura:A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

Propriedade das informações geradas: Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

Sobre a recusa em participar: Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, **NOME DO CANDIDATO**, que pode ser encontrada no telefone **(XX) XXXX-XXXX**. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Apêndice 2 – Checklist Ético Preliminar (CEPlist)

A *Lista de Itens para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEPlist)* foi elaborada com base na [Resolução do Conselho Nacional de Saúde No. 466 de 12 de dezembro de 2012](#) com o objetivo de melhorar a qualidade das informações dos Protocolos de Pesquisa envolvendo seres humanos que são submetidos à apreciação pelo sistema CEP/CONEP.

A *CEPlist* é preenchida pelo pesquisador principal do projeto antes de sua submissão para ser anexada na [Plataforma Brasil](#) como “Outros” documentos. O pesquisador preencherá o número da página onde consta a referida informação. Caso o item não se aplique, deverá ser preenchido com “NA”.

a) Documentos obrigatórios		Páginas
<i>a.1. Termos</i>	a) Termo de Anuência da instituição proponente redigido em papel timbrado, datado e assinado por representante	
	b) Termo(s) de Anuência da(s) instituição(ões) coparticipante(s) redigido(s) em papel timbrado, datado(s) e assinado(s) por representante	
	a) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
	b) Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	
	c) Termo de Autorização para Uso de Dados secundários	
<i>a.2. Cronograma</i>	a) Cronograma detalhado quanto às etapas do projeto de pesquisa	
<i>a.3. Orçamento</i>	a) Orçamento detalhado quanto à aplicação dos recursos	
	b) Citação do(s) patrocinador(es) da pesquisa	
<i>a.4. Declarações</i>	a) Declaração de Instituição e Infraestrutura redigido em papel timbrado, datado e assinado por representante	
	b) Declaração de Pesquisadores	
	c) Declaração de Patrocinador	
<i>a.5. Dispensa</i>	a) Justificativa para dispensa do Termo solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP	
b) Projeto de pesquisa (PP)		Páginas
<i>b.1. Introdução</i>	a) Fundamentação em fatos científicos, experimentação prévia e/ou pressupostos adequados à área específica da pesquisa	
<i>b.2. Materiais e Métodos</i>	a) Métodos adequados para responder às questões estudadas, especificando-os, seja a pesquisa qualitativa, quantitativa ou quali-quantitativa	
	b) Cálculo e/ou justificativa do tamanho da amostra	

	c) Critérios de inclusão e exclusão bem definidos	
	d) Procedimento detalhado de recrutamento dos participantes	
	e) Local(is) de realização da(s) etapa(s) da pesquisa	
	f) Períodos de <i>wash-out</i> ou uso de placebo justificados e com análise crítica de risco	
	g) Explicação detalhada e justificada dos exames e testes que serão realizados	
	h) Manutenção dos dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob guarda e responsabilidade do pesquisador principal, por 5 anos após o término da pesquisa	
	i) Critérios detalhados para suspender e encerrar a pesquisa	
<i>b.3. Apêndices e Anexos</i>	a) Questionário(s) para coleta de dados	
c) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)		Páginas
<i>c.1. Informações Obrigatórias</i>	a) Título do projeto abaixo do título do Termo	
	b) Informações prestadas em linguagem clara e acessível ao participante	
	c) Justificativa e os objetivos claros e bem definidos	
	d) Procedimentos e métodos detalhados a serem utilizados na pesquisa	
	e) Possibilidade de inclusão (sorteio) em grupo controle ou experimental	
	f) Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa	
	g) Possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa	
	h) Providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano	
	i) Formas de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa	
	j) Garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização	
	k) Garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa	

	l) Garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo	
	m) Garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes	
	n) Explicita a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa	
	o) Esclarecimento sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade	
	p) Compromisso de encaminhar os resultados da pesquisa para publicação em meio científico	
	q) Declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências da Resolução No. 466/2012	
	r) Declaração do pesquisador responsável de que os resultados dos exames e/ou dados da pesquisa serão de responsabilidade dos pesquisadores	
<i>c.2. Pesquisador</i>	a) Consta, em todas as folhas e vias do Termo, o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa	
<i>c.3. Comitê de Ética</i>	a) Consta, em todas as folhas e vias do Termo, o endereço e contato telefônico ou outro, do CEP	
<i>c.4. Participante</i>	a) Há espaço para o nome do participante e/ou responsável legal e local para sua assinatura	
d) Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)		Páginas
<i>d.1. Apresentação</i>	a) Há termo de consentimento dos responsáveis com anuência dos menores de idade ou legalmente incapazes	
Recomendações		
() Aprovado <i>Este projeto está de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e pode ser submetida para o CEP/CONEP</i>	() Com pendências <i>Solicita-se revisão das sugestões propostas pela banca antes da apreciação pelo CEP/CONEP</i>	() Reprovado <i>O projeto deve ser novamente submetido após atender às sugestões propostas pela BANCA e aos critérios do CEP/CONEP</i>

Apêndice 3– Anamnese

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: M () F () Tel: _____

Endereço: _____

Nível de escolaridade:

Analfabeto Fundamental Médio Superior Pós-graduação

Classe socioeconômica (por renda mensal):

A (R\$25.554,33) B1 (R\$11.279,14) B2 (R\$5.641,64)
 C1 (R\$3.085,48) C2 (R\$1.748,59) D/E (R\$719,81)

COMORBIDADES:

Diabetes HAS Obesidade Cardiopatia DPOC HIV+ Câncer
Doença cerebrovascular Tuberculose Doença Renal Crônica

HISTÓRICO HOSPITALAR:

Internação: ___/___/___ Admissão no atual setor: ___/___/___ Total de dias internado: ___

Motivo da internação:

Início dos sintomas: ___/___/___ Data do diagnóstico: ___/___/___

Necessitou de cuidados intensivos?

() Não () Sim, data da admissão na UTI ___/___/___ Total de dias: _____

Quais? VMinvasiva _____ dias VM não invasiva _____ dias CNAF _____ dias
 Outros aportes de O2 _____ dias Bloqueador neuromuscular Drogas vasoativas

EXAMES E RESULTADOS:

PCR _____ IgM _____ IgG _____ D-dímero _____

Plaquetas _____ Leucócitos _____ Linfócitos _____

Uréia _____ Creatinina _____ TC tórax Raio-X

ESTÁ EM ACOMPANHAMENTO COM: Fisioterapia Psicologia Psiquiatria

Fonoaudiologia Terapia ocupacional

ESTADO MENTAL: Glasgow() AO () RV () RM Total: _____

MEDICAÇÃO E SEU USO:

SINAIS VITAIS

PRÉ: PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ irpm Tax: _____ °C

PÓS: PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ irpm Tax: _____ °C

QUADRO RESPIRATÓRIO: SpO2 PRÉ _____ % PÓS _____ %

Suporte de O2: () Não () Sim, qual? Máscara reservatória Cateter nasal ___ L/min

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Ambos os sexos, com idade compreendida entre 18-80 anos;

Presença ou suspeita de infecção por SARS-CoV-2 como principal motivo de internação;

Infecção por SARS-CoV-2 confirmada, com tempo mínimo de 7 dias após o diagnóstico inicial;

Capacidade de compreender e executar o protocolo proposto;

Sinais vitais (temperatura <37°C; FR entre 12 e 24 irpm; PA entre 90 x 60mmHg e 140 x 90mmHg).

Apresentou algum critério de exclusão? () SIM () NÃO

Dispnéia ou sinais de esforço respiratório;

- SpO₂ ≤ 90%;
- Instabilidade hemodinâmica;
- Trombose venosa profunda;
- Hemorragia ativa;
- Uso de marcapasso cardíaco;
- Lesão, dor ou implantes metálicos no crânio ou escalpo;
- Histórico de convulsão;
- Gravidez suspeita ou confirmada;
- Doenças reumatológicas ou neurológicas concomitantes ou prévias;
- Doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia, Transtorno Bipolar, deficiência intelectual);
- Alterações musculoesqueléticas, tegumentares, transtornos psiquiátricos, doença hepática ou renal graves;
- Diagnóstico confirmado de um patógeno não relacionado aos objetivos deste estudo ou com provável infecção concomitante por outro patógeno relevante;
- Recusa pelo participante da assinatura do TCLE.

TEMPO DE REPOUSO PRÉVIO À AVALIAÇÃO: 30 min 1h maior que 1h

INGERIU CAFÉ HOJE? Sim Não

DOMINÂNCIA DO MEMBRO SUPERIOR: Direita Esquerda

OBSERVAÇÃO: _____

Anexo 1– Inventário de depressão de Beck

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir assinale a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sente no momento. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

1. Tristeza.

- Não me sinto triste.
- Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- Estou triste o tempo todo.
- Estou tão triste e infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo.

- Não estou desanimado(a) quanto ao meu futuro.
- Eu me sinto mais desanimado quanto ao meu futuro do que de costume.
- Não espero que as coisas deem certo pra mim.
- Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

3. Fracasso passado.

- Não me sinto um(a) fracassado(a).
- Tenho fracassado mais do que deveria.
- Quando penso no meu passado, vejo muitos fracassos.
- Sinto que, como pessoa, sou um fracasso total.

4. Perda de prazer.

- Continuo a ter o mesmo prazer em tudo como antes.
- Não sinto tanto prazer nas coisas como antes.
- Tenho muito pouco prazer nas coisas de que costumava gostar.
- Não tenho mais nenhum prazer nas coisas de que costumava gostar.

5. Sentimento de culpa.

- () Não me sinto especialmente culpado(a).
- () Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz ou deveria ter feito.
- () Eu me sinto culpado(a) na maior parte do tempo.
- () Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.

6. Sentimento de punição.

- () Não acho que esteja a sendo punido(a).
- () Acho que posso ser punido(a).
- () Creio que seriei punido(a).
- () Acho que estou a sendo punido(a).

7. Autoestima.

- () Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
- () Perdi a confiança em mim mesmo(a).
- () Estou desapontado comigo mesmo(a).
- () Não gosto de mim.

8. Autocrítica.

- () Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
- () Estou mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
- () Eu me critico por todos os meus erros.
- () Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamentos ou desejos suicidas.

- () Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- () Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.

- () Gostaria de me matar.
- () Eu me mataria se tivesse a oportunidade.

10. Choro.

- () Não choro mais do que chorava antes.
- () Choro mais agora do que costumava chorar.
- () Choro por qualquer coisa.
- () Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11. Agitação.

- () Não me sinto mais agitado(a) do que antes.
- () Eu me sinto mais agitado(a) do que antes.
- () Eu me sinto tão agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
- () Eu me sinto tão agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12. Perda de interesse.

- () Não perdi o interesse pelas outras pessoas ou por minhas atividades.
- () Estou menos interessado(a) nas pessoas ou coisas do que costumava estar.
- () Perdi quase todo o interesse nas outras pessoas ou coisas.
- () É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão.

- () Tomo decisões tão bem quanto antes.
- () Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- () Tenho muito mais dificuldade para tomar decisões agora do que antes.
- () Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

14. Desvalorização.

- () Não me sinto sem valor.
- () Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- () Eu me sinto com menos valor quando me comparo a outras pessoas.
- () Eu me sinto completamente sem valor.

15. Falta de energia.

- () Tenho tanta energia hoje quanto antes.
- () Tenho menos energia do que costumava ter.
- () Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- () Não tenho energia para nada.

16. Alterações de sono.

- () Consigo dormir tão bem quanto antes.
- () Durmo um pouco mais ou um pouco menos do que antes.
- () Durmo muito mais ou muito menos do que antes.
- () Durmo a maior parte do dia ou acordo mais cedo do que antes e não consigo mais dormir.

17. Irritabilidade.

- () Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- () Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- () Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- () Fico irritado(a) o tempo todo.

18. Alterações de apetite.

- () Não percebi alterações no meu apetite.
- () Meu apetite está um pouco menor ou um pouco maior do que antes.
- () Meu apetite está muito menor ou muito maior do que antes.

() Não tenho mais apetite ou quero comer o tempo todo.

19. Dificuldade de concentração.

() Posso me concentrar tão bem quanto antes.

() Não posso me concentrar tão bem quanto antes.

() É muito difícil manter a concentração por muito tempo.

() Não consigo me concentrar em nada.

20. Cansaço.

() Não estou mais cansado(a) do que o habitual.

() Fico cansado(a) mais facilmente do que o habitual.

() Fico muito cansado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.

() Fico muito cansado(a) para fazer quase todas as coisas que costumava fazer.

21. Perda de interesse sexual.

() Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.

() Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar

() Estou muito menos interessado(a) em sexo atualmente.

() Perdi completamente o interesse por sexo.

Pontuação: Em cada item:

- A 1ª afirmativa vale 0
- A 2ª afirmativa vale 1
- A 3ª afirmativa vale 2
- A 3ª afirmativa vale 3
- Interpretação: >10/11 = depressão significativa

Anexo 2– Escala de ansiedade de Beck

Indique agora sintomas que você está sentindo neste momento. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma:

	Não	Levemente (não me incomodou muito)	Moderadame nte (foi desagradável, mas pode suportar)	Gravemente (dificilmente pode suportar)
1. Dormência ou formigamento	()	()	()	()
2. Sensação de calor	()	()	()	()
3. Tremor nas pernas	()	()	()	()
4. Incapaz de relaxar	()	()	()	()
5. Medo que aconteça o pior	()	()	()	()
6. Atordoado(a) ou tonto(a)	()	()	()	()
7. Palpitação ou aceleração do coração	()	()	()	()
8. Sem equilíbrio, inseguro	()	()	()	()
9. Aterrorizado(a)	()	()	()	()
10. Nervoso(a)	()	()	()	()
11. Sensação de sufocamento	()	()	()	()
12. Tremor nas mãos	()	()	()	()
13. Trêmulo(a)	()	()	()	()
14. Medo de perder o controle	()	()	()	()
15. Dificuldade de respirar	()	()	()	()
16. Medo de morrer	()	()	()	()
17. Assustado(a)	()	()	()	()
18. Indigestão ou desconforto no abdômen	()	()	()	()
19. Sensação de desmaio	()	()	()	()
20. Rosto afoqueado (rubor facial)	()	()	()	()
21. Suor (suor, não devido ao calor)	()	()	()	()

Pontuação: Não =0; Levemente = 1; Moderadamente = 2; Gravemente = 3

Interpretação: 0 - 10 (mínimo); 11 - 19 (leve); 20- 30 (moderado); 31 - 63 (grave)

Anexo 3– Questionário sobre efeitos adversos da aplicação da tDCS

PACIENTE: _____ Grupo _____

Você experimentou alguns dos sintomas seguintes?	Pontue com valores de 1 a 4 no espaço abaixo:(1, ausente; 2, leve; 3, moderado; 4, severo)	Se presente, está relacionado atDCS? (1, nenhum; 2 remoto; 3, possível, 4, provável; 5, definitivo)	Nota
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no courocabeludo			
Prurido			
Formigamento			
Sensação de queimação			
Vermelhidão na pele			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança repentina de humor			
Outros (especificar)			

Você acha que foi submetido à estimulação *sham* (fictícia) ou real? () *sham* () real