



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

JACQUELINE CUNHA INÁCIO

**EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA
FUNÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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 Inácio, Jacqueline Cunha.

I35e Efeitos de uma única sessão de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na função cognitiva de pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado / Jacqueline Cunha Inácio. – Rio de Janeiro, 2022.

120 p.

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

1. COVID-19. 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.
3. Cognição. 4. Memória de curto prazo. 5. Função executiva. I.
Título.

CDD 22.ed.

JACQUELINE CUNHA INÁCIO

**EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA
FUNÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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

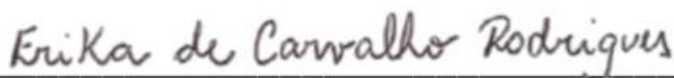
IDENTIFICAÇÃO: JACQUELINE CUNHA INÁCIO

**EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA
FUNÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM COVID-19:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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 esta dissertação primeiramente a Deus, à minha mãe Zulmira de Lima Cunha, que com todo seu esforço me proporcionou estrutura para perseverar na minha vida acadêmica, ao meu namorado Erivelton de Aguiar Ferreira que galgou ao meu lado na elaboração deste trabalho e aos meus orientadores.

Agradecimentos

Agradeço a Deus e à espiritualidade pela vida de todos os envolvidos na elaboração desse projeto e por cada etapa alcançada no mesmo, que foi executado em um período extremamente difícil para humanidade, que foi a pandemia da Covid-19, onde muitos tiveram suas vidas conturbadas, perderam entes queridos ou faleceram.

Agradeço também aos pacientes que foram incluídos nesse estudo, que mesmo em um período de dor e aflição, consentiram em participar com a expectativa de contribuir para o crescimento da ciência.

Ao meu colega de profissão e parceiro na execução do presente, Erivelton de Aguiar Ferreira, tenho enorme gratidão pela força e conhecimento partilhados. Sem o seu companheirismo seria muito mais árduo todo o caminho percorrido.

Aos meus orientadores, Professor Dr. Thiago Lemos de Carvalho, Professora Dr^a. Erika de Carvalho Rodrigues e Professora Dr^a. Talita Peixoto Pinto, e todos os professores da Unisuam, obrigada pelo conhecimento, auxílio e estímulo ofertados na construção de cada processo pertinente a essa pesquisa.

A persistência é o caminho do êxito.

Resumo

Introdução: Indivíduos acometidos pela Covid-19 podem cursar com sintomas neurológicos e alterações cognitivas, porém os mecanismos fisiológicos de tais comprometimentos assim como a intervenção terapêutica ainda não estão bem estabelecidos. Logo, o desenvolvimento e a avaliação de métodos para o manejo da doença se fazem necessários. Nos últimos anos, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) tem sido amplamente utilizada para melhorar o desempenho cognitivo em diferentes patologias, demonstrando efeitos benéficos em vários domínios cognitivos como memória de trabalho, atenção e função executiva. Portanto, esse estudo teve como objetivo avaliar os efeitos e a segurança de uma única sessão de ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo no desempenho cognitivo de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Foi feito um ensaio clínico randomizado e controlado, no qual 40 indivíduos com infecção confirmada pela Covid-19 e internados em unidade semi-intensiva, foram incluídos no estudo e divididos em dois grupos, ETCC-fictícia e ETCC-real. O protocolo de intervenção consistiu em uma única sessão de ETCC. A intensidade da corrente foi de 2mA e a duração da estimulação foi de 30 minutos na área do CPFDL esquerdo. Os testes cognitivos, Teste de Trilhas e Span de Dígitos, foram aplicados antes e depois da sessão de ETCC e suas durações e pontuações foram convertidas em escore Z. Ao final do protocolo experimental foi aplicado um questionário padronizado para analisar possíveis efeitos adversos da ETCC nos pacientes do estudo, além disso, foram analisados: os sinais vitais 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, incluindo transferência para UTI, intubação orotraqueal, e óbito em até uma hora após a intervenção. **Resultados:** os resultados principais mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos ETCC-fictícia e real para o tempo de execução nos testes TMT A e B e para a pontuação no teste Span de Dígitos. Em relação à segurança, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à incidência e a intensidade de efeitos adversos após a estimulação. A análise dos sinais vitais indicou uma tendência ($p=0.057$) de aumento da saturação periférica de oxigênio para no grupo ETCC-real no momento pós-intervenção. Não ocorreram episódios de

queda, transferência para UTI, intubação orotraqueal, tampouco óbitos após a estimulação. **Conclusão:** o presente estudo revelou que uma sessão de ETCC aplicada sobre o CPFDL de pacientes internados com Covid-19 se mostrou uma técnica segura e tolerável. No entanto, não foram verificadas alterações sobre a função executiva e memória de trabalho dos pacientes. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia da ETCC na cognição de pacientes acometidos pela Covid-19. Estudos futuros com sessões repetidas avaliadas através de um maior número de testes neuropsicológicos podem fornecer resultados mais robustos.

Palavras-chave: Covid-19; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; cognição; memória de trabalho; função executiva; córtex pré-frontal; segurança. (<http://decs.bvs.br/>)

Abstract

Introduction: Individuals affected by COVID-19 may present with neurological symptoms and cognitive changes, but the physiological mechanisms of such impairments, as well as therapeutic intervention, are not yet well established. Therefore, the development and evaluation of methods for managing the disease are necessary. In recent years, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been widely used to improve cognitive performance in different pathologies, demonstrating beneficial effects in various cognitive domains such as working memory, attention, and executive function. Therefore, this study aimed to assess the effects and safety of a single session of tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex (CPFDL) on the cognitive performance of patients infected with SARS-CoV-2. **Methods:** A randomized controlled clinical trial was carried out in which 40 individuals with confirmed COVID-19 infection admitted to a semi-intensive unit were included in the study and divided into two groups, sham-tDCS and real-tDCS. The intervention protocol consisted of a single tDCS session. The current intensity was 2mA, and the stimulation duration was 30 minutes in the left CPFDL area. The cognitive tests, Trail Test and Digit Span, were applied before and after the tDCS session, and their durations and scores were converted into Z-scores. At the end of the experimental protocol, a standardized questionnaire was applied to analyze the occurrence of adverse effects of tDCS on patients. In addition, were also analyzed: vital signs before and after stimulation, presence of severe skin lesions at the current application site, fall events, and occurrence of clinical worsening, including transfer to ICU, orotracheal intubation, and death within one hour after the intervention. **Results:** the main results showed no significant differences between sham and real-tDCS groups for execution time in both TMT A and B, and for Digit Span score. Regarding safety, there was no significant difference between the groups in the frequency and intensity of adverse effects after stimulation. The analysis of vital signs indicated a trend ($p=0.057$) of increased peripheral oxygen saturation for the tDCS-real group at the post-intervention moment. There were no episodes of falls, transfers to the ICU, orotracheal intubation, or deaths after stimulation. **Conclusion:** the present study revealed that a tDCS session on the CPFDL of hospitalized patients with Covid-19 proved to be a safe and tolerable technique. However, no alterations

were observed in the patients' executive function and working memory. More research is needed to assess the effectiveness of tDCS on the cognition of patients affected by Covid-19. Future studies with repeated sessions evaluated through a greater number of neuropsychological tests may provide more robust results.

Keywords: COVID-19; Transcranial Direct Current Stimulation; cognition; working memory; executive function; prefrontal cortex; safety; (<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. Aparelho DC-Estimulator Plus utilizado nesse estudo (Neuroconn, Ilmenau, Alemanha).

Figura 3. Esquema de posicionamento dos eletrodos para estimulação do CPFDL esquerdo, de acordo com o sistema 10-20.

Gráfico 1: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT A, pré e pós-intervenção, nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 2: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 3: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B-A pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 4: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B:A pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 5: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos ordem direta pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 6: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos ordem inversa pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Gráfico 7: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos diferença da ordem direta pela inversa pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

Lista de Quadros e Tabelas

Tabela 1. Escala Ordinal de Melhora Clínica (adaptada de Organização Mundial da Saúde, 2020).

Tabela 2. Dados Clínicos dos pacientes.

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

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

Quadro 1: Apoio financeiro.

Quadro 2: Detalhamento do orçamento.

Quadro 3: Cronograma de execução.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMS	Área Motora Suplementar
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Análise de Variância)
ACE2	Angiotensina 2
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (Padrões Consolidados de Relatórios e Ensaios)
Covid-19	<i>Coronavirus disease 2019</i> (Doença por Coronavírus 2019)
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DP	Desvio Padrão
EPI	Equipamento de Proteção Individual
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FR	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
IDOR	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
IQR	Intervalo Interquartil
irpm	Incursões Respiratórias por Minuto
mA	Miliampères
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
SNC	Sistema Nervoso Central
SPO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	<i>transcranial Direct Current Stimulation</i> (Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua)
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> (Estimulação Magnética Transcraniana)
TAX	Temperatura Axilar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

WAIS *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos)

Sumário

AGRADECIMENTOS	VI
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	18
1.1 INTRODUÇÃO	18
1.2 JUSTIFICATIVAS	23
1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	23
1.2.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	24
1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	24
1.3 OBJETIVOS	25
1.3.1 PRIMÁRIO/GERAL	25
1.3.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	25
1.4 HIPÓTESES	25
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	27
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	27
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	27
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	27
2.2.2 PRÉ-REGISTRO DO PROTOCOLO	27
2.3 AMOSTRA	27
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	27
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	29
2.4.1 PARTICIPANTES	29
2.4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	30
2.4.2.1 ANAMNESE	31
2.4.2.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO EXECUTIVA	32
2.4.2.3 AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA DE TRABALHO	33
2.4.3 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO	34
2.4.4 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA INTERVENÇÃO	36
2.5 DESFECHOS	37
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	37
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	37
2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	37
2.6.2 VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	37
2.6.3 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
2.6.4 DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	38
2.7 ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	39
2.8 CRONOGRAMA	40

<u>CAPÍTULO 3 RESULTADOS</u>	<u>41</u>
3.1 RESULTADOS	41
3.1.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	41
3.1.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO EXECUTIVA	43
3.1.3 AVALIAÇÃO MEMÓRIA DE TRABALHO	45
3.1.4 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA INTERVENÇÃO	47
<u>4 PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>	<u>49</u>
4.1 MANUSCRITO #1	49
4.1.1 METADADOS DO MANUSCRITO #1.	49
<u>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	<u>81</u>
5.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	81
5.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISSERTAÇÃO	81
5.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE O MANUSCRITO	84
<u>6 REFERÊNCIAS</u>	<u>86</u>
<u>APÊNDICE 1– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>	<u>99</u>
<u>APÊNDICE 2 – CHECKLIST ÉTICO PRELIMINAR (CEPLIST)</u>	<u>102</u>
<u>APÊNDICE 3 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM</u>	<u>105</u>
<u>APÊNDICE 4 – DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE</u>	<u>106</u>
<u>ANEXO 1 – ESCALA DE COMA DE GLASGOW</u>	<u>107</u>
<u>ANEXO 2 – TESTE DE TRILHAS</u>	<u>108</u>
<u>ANEXO 3 – SPAN DE DÍGITOS</u>	<u>116</u>
<u>ANEXO 4– QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA ETCC (ADAPTADO DE BRUNONI <i>ET AL</i>, 2011)</u>	<u>120</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

Os coronavírus fazem parte de uma família de vírus que geram síndromes respiratórias agudas. Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, ocorreu o início da transmissão de um novo coronavírus, chamado de SARS-CoV-2, responsável por causar a Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19) que se disseminou pelo mundo todo, afetando todos os serviços de saúde (ZHU et al., 2020). A Covid-19 possui amplo espectro clínico que pode variar desde casos assintomáticos até os mais graves, com dispneia, necessidade de internação hospitalar, intubação orotraqueal, podendo culminar em falência múltipla dos órgãos e morte (HARAPAN et al., 2020). Apesar de o acometimento respiratório ser prevalente, a literatura aponta evidências crescentes do envolvimento de outros sistemas, com destaque para a infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) (COLLANTES et al., 2020).

A ligação viral às células hospedeiras resulta de uma ligação do SARS-CoV-2 à angiotensina 2 (ACE2), que funciona como um receptor em superfícies celulares, com subsequente entrada intracelular do genoma viral ocorrendo após a fusão de membranas virais e de células hospedeiras. Logo o tropismo celular do SARS-CoV-2 refere-se à expressão do receptor ACE2. No cérebro humano a distribuição de ACE2 ainda é obscura, sendo altamente expressa em alguns locais, como no bulbo olfatório, substância negra, giro temporal médio e giro cingulado posterior. Alguns núcleos que expressam ACE2 foram encontrados no hipocampo, e nenhum foi detectado no córtex pré-frontal (CHEN et al., 2021). Já no exame neuropatológico *post mortem* de indivíduos infectados, foram identificadas lesões hipóxicas agudas no cérebro e cerebelo em todos os pacientes, com perda de neurônios no córtex cerebral, hipocampo, e camada de células de Purkinje cerebelar (SOLOMON et al., 2020).

Associações entre vírus respiratórios neurotrópicos e as mudanças cerebrais também foram documentadas em surtos como o da síndrome respiratória aguda

grave (SARS), a partir de 2002 (TSAI; HSIEH; CHANG, 2005), e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), a partir de 2012 (KIM et al., 2017), porém as consequências cognitivas dessas epidemias receberam pouca atenção. O aumento na disseminação do novo coronavírus para o SNC e as apresentações clínicas de indivíduos infectados levaram a uma reavaliação da importância de mudanças cognitivas. Uma meta-análise com 3.559 casos adultos retirados coletivamente da epidemia da SARS, MERS e Covid-19 identificou comprometimento da memória em um terço dos casos na admissão hospitalar e em 19% dos casos pós-doença. A revisão sistemática revelou que tanto na doença aguda quanto na fase pós-doença, pacientes internados em hospital com SARS ou MERS apresentavam déficit de memória e humor deprimido (ROGERS et al., 2020).

Na Covid-19, o acometimento do SNC pode acarretar manifestações, coletivamente denominadas de Neuro-Covid, como as doenças neuroinflamatórias e cerebrovasculares (CHEN et al., 2020; HEMING et al., 2021). Existem diferentes rotas possíveis para a invasão encefálica direta como transferência transsináptica retrógrada por meio dos terminais nervosos periféricos, entrada através do nervo olfatório, infecção do endotélio vascular ou através de leucócitos que podem atravessar a barreira hematoencefálica (ZUBAIR et al., 2020). Além disso, os sintomas neurológicos e disfunções cognitivas podem ser resultados dos efeitos sistêmicos da cascata inflamatória típica da Covid-19, como por exemplo, hipóxia e sepse, e do trauma psicológico e isolamento hospitalar (CHEN et al., 2020; RITCHIE; CHAN; WATERMEYER, 2020; ZUBAIR et al., 2020). Enquanto os sintomas neurológicos são mais facilmente identificáveis, sendo os mais frequentes cefaleia, tontura, disgeusia, anosmia e alteração do nível de consciência, as alterações cognitivas ainda são pouco exploradas ao nosso conhecimento, podendo em alguns casos, disfunções sutis ou subclínicas passarem despercebidas na rotina de exames clínicos (ALMERIA et al., 2020; ALONSO-LANA et al., 2020; ARDILA; LAHIRI, 2020; RITCHIE; CHAN; WATERMEYER, 2020).

O funcionamento cognitivo consiste em múltiplas habilidades mentais como raciocínio, atenção, memória, funções executivas, velocidade de processamento, resolução de problemas e tomada de decisão. Essas funções são essenciais para qualquer tipo de aprendizagem e adaptação a diferentes ambientes ao longo da vida, tanto no âmbito profissional quanto social, podendo também estarem

relacionadas à saúde física e ao bem-estar (DIAMOND, 2013; FISHER et al., 2017; JACKSON; MITCHELL; HOPKINS, 2015; RAMAN et al., 2021). Há evidências crescentes de diminuição de funções cognitivas, como função executiva e memória de trabalho, em casos de lesão cerebral, como esclerose múltipla (OREJA-GUEVARA et al., 2019), esquizofrenia (THAI; ANDREASSEN; BLIKSTED, 2019), demência e envelhecimento normal (BOPP; VERHAEGHEN, 2020; HAMPSON, 2018; KIROVA; BAYS; LAGALWAR, 2015). A função executiva tem o papel de otimizar o comportamento e o pensamento adaptativos para se atingir uma meta (CRISTOFORI; COHEN-ZIMERMAN; GRAFMAN, 2019). Enquanto a memória de trabalho é um sistema que manipula o armazenamento de informações de curto prazo para maior e mais complexa utilidade cognitiva (CHAI; ABD HAMID; ABDULLAH, 2018).

Já foi observado em estudos anteriores que sobreviventes de internações em unidades de terapia intensiva apresentam risco elevado de desenvolver comprometimento cognitivo, com prejuízo relatado nas funções de memória, atenção, velocidade de processamento e funcionamento executivo (DENKE et al., 2018; DUGGAN et al., 2017; JACKSON et al., 2010; MIKKELSEN et al., 2012). Adicionalmente, o uso exacerbado de glicocorticoides durante a internação hospitalar associado ao processo de inflamação pode causar alterações na plasticidade e estrutura de áreas como o hipocampo e córtex pré-frontal, podendo corroborar para o agravamento da cognição (HILL; SPENCER-SEGAL, 2021). Visto que indivíduos acometidos pela Covid-19 estão sujeitos às condições semelhantes às mencionadas acima (REES et al., 2020; VAN PAASSEN et al., 2020), é razoável esperar alterações no funcionamento cognitivo dessa população.

Pesquisas recentes demonstram um impacto na função cognitiva dos pacientes acometidos pelo novo coronavírus. Indivíduos internados com anosmia, cefaleia, disgeusia, e em uso de oxigênio suplementar apresentaram pontuações mais baixas em testes de memória de trabalho, atenção e função executiva do que os pacientes assintomáticos (ALMERIA et al., 2020). Em outro estudo realizado em indivíduos após a alta hospitalar, foi identificado prejuízo na aprendizagem, memória de trabalho e fluência verbal decorrentes da Covid-19 (MÉNDEZ et al., 2021). Adicionalmente, déficits cognitivos também foram correlacionados com a idade dos pacientes, sendo os mais idosos os mais comprometidos (ALEMANNO et al., 2021).

Até o momento não se sabe a extensão das consequências desses efeitos da Covid-19, porém eles podem contribuir para um declínio cognitivo e funcional a longo prazo nas pessoas infectadas.

Ainda não há consenso na literatura sobre o tratamento ideal para os pacientes com a Covid-19. O combate à doença se dá em torno da intervenção nos sintomas apresentados (STASI et al., 2020). Logo, o desenvolvimento e a avaliação de métodos para o manejo da doença é de suma importância (BAPTISTA et al., 2020). Nos últimos anos, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC ou tDCS, termo mais usado na prática clínica, do inglês *transcranial Direct Current Stimulation*) tem sido amplamente utilizada para melhorar o desempenho cognitivo em diferentes patologias (GOMES et al., 2019; JEON et al., 2018; MCCLINTOCK et al., 2020a) e em indivíduos saudáveis (AU et al., 2016; DUBREUIL-VALL et al., 2019; HANLEY; TALES, 2019). A ETCC é um método de estimulação cerebral não invasiva, que tem como mecanismo fisiológico a modulação da excitabilidade cortical, de acordo com a polaridade utilizada. Quando o ânodo é colocado sobre a área desejada, tem-se um aumento da excitabilidade cortical, e o posicionamento do cátodo gera efeito contrário (NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018). O córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) tem sido a principal área estimulada para o ganho cognitivo em populações com desordens neuropsiquiátricas, uma vez que desempenha um papel crucial na modulação do funcionamento cognitivo. Experimentos prévios com imagem funcional identificaram que o CPFDL é comumente recrutado em tarefas de memória de trabalho durante períodos de desafio cerebral. Além disso, funciona como um centro de processamento central para as funções executivas (CIULLO et al., 2020; DEDONCKER et al., 2016a; HILL; FITZGERALD; HOY, 2016; HILLARY et al., 2006).

Estudos observaram que uma única sessão de ETCC é capaz de proporcionar ganhos nos domínios da memória de trabalho, função executiva e atenção em pessoas saudáveis, bem como em indivíduos com condições de saúde distintas que desenvolvem distúrbios cognitivos, por exemplo, depressão, esquizofrenia e fibromialgia (BASHIR et al., 2019; BROSNAN et al., 2018; DEDONCKER et al., 2016a; FEHRING et al., 2019; MORENO et al., 2015; PAPAJOVA et al., 2018; SCHWIPPEL et al., 2018a; SILVA et al., 2017; ZHANG et al., 2019a). Embora estudos mostrem que a ETCC é capaz de melhorar o

desempenho cognitivo em amostras de indivíduos com doenças neuropsiquiátricas e saudáveis, meta-análises revelam resultados contraditórios (MANCUSO et al., 2016; SLOAN et al., 2021). Hill *et al* (2016) mostraram benefícios na cognição após uma sessão de ETCC (HILL; FITZGERALD; HOY, 2016), enquanto que Hovarth *et al* (2015) demonstraram que não há evidências de efeitos cognitivos na ETCC anódica de uma única sessão em indivíduos saudáveis (HORVATH; FORTE; CARTER, 2015). Já Dedonker *et al* (2016) especificaram em subanálises que após ETCC anódica, os indivíduos saudáveis responderam mais rápido, enquanto os pacientes neuropsiquiátricos responderam de forma mais precisa (DEDONCKER et al., 2016a). Narita *et al* (2020), demonstraram um efeito significativo da ETCC na memória de trabalho, enquanto resultados não significativos foram produzidos para outros domínios cognitivos em indivíduos com esquizofrenia (NARITA et al., 2020). Na doença de Parkinson, os resultados ainda são limitados, onde poucos estudos empregam um desenho controlado, além do tamanho de amostra pequeno (GOODWILL et al., 2017; LAWRENCE et al., 2017). No envelhecimento fisiológico e no patológico, estudos mostram efeitos significativos da ETCC na função cognitiva de pacientes saudáveis, com Alzheimer e comprometimento cognitivo leve (BYEON, 2020; HSU et al., 2015; SUMMERS; KANG; CAURAUGH, 2016), porém o estudo de Holczer *et al* (2020), que avaliou os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) e ETCC, questionou os efeitos da ETCC devido os vieses apresentados pelos autores (HOLCZER et al., 2020). Enquanto Cai *et al* (2019) encontraram melhora significativa na função cognitiva, porém foi ao estimular o córtex temporal e não o CPFDL (CAI et al., 2019). Em pacientes com Acidente Vascular Encefálico as evidências para diferentes efeitos no desempenho cognitivo com base nas características da população e métodos de estimulação foram limitadas, mas um efeito real da estimulação com a ETCC não pode ser descartado (ELSNER et al., 2020; YAN et al., 2020).

Possivelmente, esses achados heterogêneos estão associados à diversidade de parâmetros de estimulação aplicados, como polaridade de estimulação, posição do eletrodo de referência, duração da sessão, intensidade e densidade de corrente. Logo, quanto mais pesquisas de alta qualidade neste campo forem desenvolvidas, os benefícios potenciais da ETCC no tratamento de déficits cognitivos se tornarão ainda mais robustos e com protocolos mais uniformizados de acordo com tais

objetivos (DEDONCKER et al., 2016a). Contudo, a ETCC tem sido relatada como uma técnica segura, bem tolerada e com efeitos clínicos positivos sobre os desfechos relacionados à cognição em diferentes condições de saúde (BIKSON et al., 2016; BORGES et al., 2020; DEDONCKER et al., 2016a). Ao nosso conhecimento ainda não existem evidências dos seus efeitos em pacientes com a Covid-19, podendo ser uma ferramenta de tratamento promissora para os pacientes infectados que apresentam déficits cognitivos. Logo, a realização de estudos que avaliam a implementação da ETCC para tratamento de sintomas dessa população se faz necessária, para proporcionar evidências mais robustas e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos.

1.2 Justificativas

Indivíduos acometidos pela Covid-19 podem apresentar manifestações neurológicas e alterações cognitivas, podendo resultar em déficits de memória, atenção, velocidade de processamento e disfunção executiva (ALEMANNO et al., 2021; JAYWANT et al., 2021; WOO et al., 2020). Até o momento, não se sabe a extensão das consequências desses acometimentos, porém os mesmos podem contribuir para um declínio cognitivo e funcional em longo prazo nos pacientes que foram infectados. Como ainda não há na literatura um consenso quanto ao tratamento ideal da doença (STASI et al., 2020), o desenvolvimento de estratégias para o seu manejo se faz necessário.

A intervenção através da ETCC vem se mostrando segura e eficaz no tratamento de disfunções cognitivas em diferentes condições de saúde (ORLOV et al., 2017; RAMARAJU; ROULA; MCCARTHY, 2020; SOTNIKOVA et al., 2017), demonstrando ser uma ferramenta com grande potencial para o tratamento de distúrbios na função cognitiva de indivíduos afetados pelo novo coronavírus.

1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Prejuízos cognitivos em decorrência do acometimento pela Covid-19 podem ocorrer e persistir em longo prazo, dificultando o restabelecimento da funcionalidade, o retorno das atividades de vida diária e laborais e a reinserção do indivíduo à

sociedade. Logo, a identificação das sequelas clínicas e a geração de estratégias de tratamento para o processo de reabilitação, se tornam cada vez mais cruciais devido à necessidade de recuperação dos pacientes, proporcionando melhor qualidade de vida e bem estar aos mesmos (SHEEHY, 2020). A ETCC além de ser um meio de tratamento não medicamentoso, é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, não dolorosa, de fácil aplicabilidade e bem tolerada pelos pacientes (BIKSON et al., 2016).

1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

Ainda não existe consenso quanto ao tratamento ideal para a Covid-19, por ser uma enfermidade nova no âmbito da saúde. A implementação de técnicas de neuromodulação para o manejo da doença demanda reestruturação dos serviços de reabilitação, proporcionando atendimentos mais adequados e voltados para a especificidade de cada indivíduo (BAPTISTA et al., 2020). Embora o aparelho de ETCC 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 adicionam embasamento científico e maior qualidade para a assistência dos pacientes infectados, podendo reduzir o tempo de recuperação dos indivíduos e consequentemente os custos gerados com os atendimentos dos profissionais envolvidos, materiais utilizados e depreciação de aparelhos e instalações hospitalares (WU et al., 2020). Contudo, uma recuperação bem-sucedida promove efeitos benéficos a longo prazo para a população acometida, e reduz o risco de reinternação hospitalar com geração de novos gastos 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 que tem como meta assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos (TANGCHAROENSATHIEN; MILLS; PALU, 2015). Além disso, a implementação de

uma técnica de neuromodulação através do aparelho de ETCC mostra-se viável e com bom nível de aproveitamento, visto que o mesmo pode ser utilizado em diferentes condições de saúde.

1.3 Objetivos

1.3.1 Primário/Geral

Avaliar os efeitos e a segurança de uma única sessão de ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo no desempenho cognitivo de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em unidade semi-intensiva, através de ensaio clínico randomizado controlado duplo cego

1.3.2 Secundários/Específicos

1. Investigar os efeitos da aplicação de uma única sessão de ETCC no CPFDL esquerdo de pacientes com Covid-19 sobre parâmetros de função executiva e de memória de trabalho, avaliados através do Teste de Trilhas e do Span de Dígitos.
2. Avaliar a segurança de uma única sessão de ETCC através de um questionário de efeitos adversos.

1.4 Hipóteses

Visto que existem evidências prévias sobre a melhora do desempenho cognitivo em indivíduos estimulados com a ETCC, o presente estudo tem como hipótese que uma única sessão de ETCC no CPFDL promova uma melhora na função executiva e na memória de trabalho de indivíduos internados com a Covid-19. Especificamente, espera-se que os pacientes tenham um melhor desempenho nos testes neurocognitivos avaliados, ou seja, um menor tempo de execução e menor número de erros no Teste de Trilhas e maior pontuação no Span de Dígitos realizados após a sessão de ETCC, em relação aos mesmos testes realizados antes da estimulação.

Em relação à segurança do tratamento, já tem sido bem demonstrado em estudos prévios que os eventos adversos à ETCC são insignificantes ou inexistentes. Portanto, acredita-se que a estimulação será segura e bem tolerada pelos pacientes através dos relatos apresentados por meio do questionário padronizado de efeitos adversos, aplicado no final da abordagem dos pacientes.

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 antes da execução do estudo, sendo aprovado com número 4.156.081 em consonância com a resolução 466/2012. Todos os pacientes 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 (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

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 *Clinical Trials* (NCT04808284).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os pacientes foram recrutados na Unidade Semi-Intensiva do Hospital Quinta D'OR – Rede D'OR São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil).

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Indivíduos de ambos os sexos, com idade compreendida entre 18-80 anos;
2. Presença ou suspeita de infecção por SARS-CoV-2 como principal motivo de internação;
3. Capacidade de compreender e executar o protocolo proposto;
4. Sinais vitais estáveis: temperatura corporal $<38^{\circ}\text{C}$; frequência respiratória entre 12 e 30 IRPM; pressão arterial entre 90 x 60 mmHg e 140 x 90 mmHg (ALAPARTHI et al., 2020; PETRAGLIA et al., 2020)

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Dispneia ou sinais de esforço respiratório;
2. Saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $< 90\%$ (ORGANIZATION, 2020; PETRAGLIA et al., 2020; THOMAS et al., 2020);
3. Instabilidade hemodinâmica;
4. Trombose venosa profunda;
5. Hemorragia ativa;
6. Uso de marcapasso cardíaco;
7. Lesão, dor ou implantes metálicos no crânio ou escalpo;
8. Histórico de convulsão;
9. Gravidez suspeita ou confirmada;
10. Doenças reumatológicas ou neurológicas concomitantes ou prévias;
11. Doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia, transtorno bipolar, deficiência intelectual);
12. Alterações musculoesqueléticas, tegumentares, doença hepática ou renal graves;
13. 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

Quarenta de 234 pacientes rastreados foram inseridos no estudo (Figura 1) de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, observados inicialmente através de uma busca de dados nos prontuários e pela indicação da equipe de profissionais de saúde atuante no setor envolvido. Conforme representado no diagrama CONSORT (Figura 1), 20 casos foram incluídos no grupo ETCC-real e 20 casos no grupo ETCC-fictícia. Cento e noventa e quatro pacientes foram excluídos do estudo, onde 144 não atenderam aos critérios de inclusão, 18 se recusaram a participar e 32 estavam na iminência de alta hospitalar. Após o paciente ser selecionado, foi feito um primeiro contato com o mesmo para verificação dos sinais vitais, e caso realmente estivessem de acordo com os critérios determinados, a equipe de pesquisa daria continuidade, explicando o estudo em detalhes e demonstrando o TCLE (Apêndice 1).

Todos os voluntários foram capazes de compreender e executar todo o protocolo proposto com pontuação máxima de 15 pontos na Escala de Coma de Glasgow (TEASDALE et al., 1979; ANEXO 1). Foi dada a oportunidade aos pacientes de fazerem perguntas para garantir a compreensão do conteúdo, incluindo os procedimentos do estudo, os riscos, os benefícios e o direito de se retirar a qualquer momento. Os que consentiram a participação na pesquisa puderam começar imediatamente, se assim o desejassem. Aqueles que solicitaram mais tempo para considerar a participação foram abordados novamente após um tempo acordado. Além disso, a pesquisa só deu seguimento se medidas locais apropriadas de controle e prevenção de infecção estivessem em vigor e pudessem ser mantidas. Esse estudo protege os direitos do paciente e adere às Boas Práticas Clínicas (ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1); GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS; E6(R2), 2018) e aos princípios éticos da Declaração de Helsinque.

Os pacientes admitidos foram randomizados em dois grupos através de um sorteio realizado pelo endereço eletrônico *www.randomization.com* por um

pesquisador independente (A): (I) ETCC-real com objetivo de modular área pré-frontal dorsolateral e (II) ETCC-fictícia. Tanto os pacientes quanto os outros dois avaliadores (B e C) foram cegados quanto ao tipo de estimulação aplicada (real e fictícia).

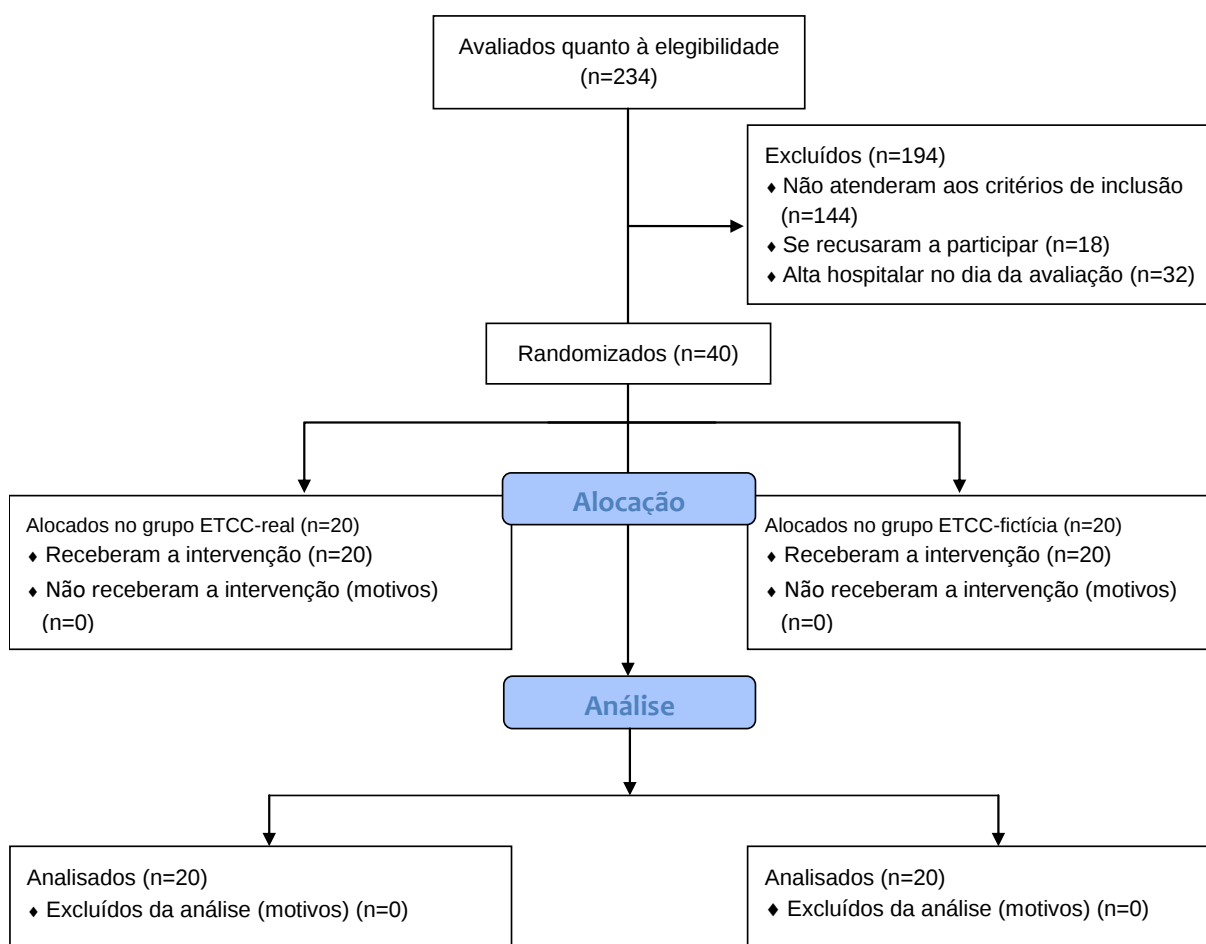


Figura 1. Fluxograma CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) sobre o recrutamento dos pacientes internados com suspeita ou confirmação de Covid-19. Exemplos de critérios de inclusão não atendidos: idade, complicações do quadro clínico como febre, dispnéia e dessaturação, exame laboratorial de infecção por SARS-Cov-2 negativo, dentre outros. Abreviações: ETCC - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

2.4.2 Avaliação clínica

Os indivíduos foram avaliados por um protocolo estruturado, sendo aplicada inicialmente uma anamnese contendo dados do paciente e a sua classificação

quanto à severidade da doença, seguida da aplicação dos testes neurocognitivos, com avaliação da função executiva e memória de trabalho, por meio do Teste de Trilhas e do Span de Dígitos. Ambos os testes foram aplicados no período pré e pós-intervenção, ou seja antes e logo depois da aplicação da ETCC, pelos dois pesquisadores cegos (B e C).

2.4.2.1 Anamnese

Variáveis relevantes como dados demográficos, dados clínicos do paciente, e sinais vitais foram registradas na anamnese. Os dados coletados seguem abaixo de forma mais detalhada:

(i) Dados demográficos: idade e sexo.

(ii) Dados clínicos: duração dos sintomas, nível de severidade da doença através da Escala Ordinal de Melhora Clínica, escala ordinal de oito pontos (Tabela 1) desenvolvida para avaliar o estado clínico de saúde e medir a severidade da doença apresentada pelo paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), tempo de internação total e na unidade de terapia intensiva (UTI), perfil clínico com comorbidades e hábitos de vida, sinais e sintomas na internação hospitalar (GUAN et al., 2020), medicações em uso durante a internação hospitalar.

(iii) Sinais vitais: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura e saturação periférica de oxigênio.

Tabela 2. Escala Ordinal de Melhora Clínica (adaptada de Organização Mundial da Saúde, 2020).

Estado do paciente	Descrição	Escore
Não afetado	Sem evidência clínica ou viral de infecção.	0
Ambulatorial	Sem limitação das atividades.	1
	Limitação das atividades.	2
Hospitalizado Doença moderada	Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar.	3
	Hospitalizado, com necessidade de oxigenioterapia de baixo fluxo.	4
Hospitalizado Doença severa	Hospitalizado, com necessidade de oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva.	5
	Hospitalizado, em uso de ventilação mecânica invasiva.	6
	Hospitalizado, em uso de ventilação mecânica invasiva e suporte avançado de órgãos (circulação extra-corpórea, terapia renal substitutiva).	7
Óbito	Óbito	8

Categorias: 1 a 2= Doença leve; 3 e 4= Doença moderada; 5 a 7= Doença severa.

2.4.2.2 Avaliação da função executiva

O **Teste de Trilhas (Trail-Making Test – TMT) (Anexo 2)** foi empregado para avaliar as habilidades dos pacientes em rastreo visual, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva (WAGNER et al., 2011). O mesmo está entre os testes neuropsicológicos mais comumente usados na prática clínica (RABIN; BARR; BURTON, 2005), e entre os instrumentos mais sensíveis a danos cerebrais (REITAN; WOLFSON, 1994). O teste consiste em 25 círculos distribuídos em uma folha de papel. Na parte “A”, os círculos são numerados de 1 a 25, e o paciente deveria conectar os números em ordem ascendente. Na parte “B”, os círculos

incluem números (1 - 13) e letras (A - L); o indivíduo avaliado deveria desenhar linhas para conectar os círculos em um padrão ascendente, mas com a adição da tarefa de alternar entre números e letras (ou seja, 1-A-2-B-3-C, etc.). Para facilitar a compreensão da tarefa, foi previamente empregada uma versão reduzida do teste.

Durante todos os testes, o paciente teve que permanecer na postura sentada e a folha de papel foi posicionada sobre uma mesa. O paciente foi instruído a posicionar o lápis na parte indicada como “início” e imediatamente conectar os círculos o mais rápido possível, sem levantar o lápis da folha de papel. Caso o paciente levantasse o lápis ou cometesse um erro durante a execução, o mesmo foi orientado a retornar ao último ponto de acerto e continuar a tarefa. Após a realização da versão reduzida do teste, o voluntário recebeu a versão oficial do teste e o tempo de execução foi cronometrado a partir do momento que o lápis foi posicionado na parte indicada como “início” da tarefa. A duração em segundos foi utilizada como escore final. Caso o paciente, ultrapassasse o período de 300 segundos ou desistisse do teste, o mesmo seria desconsiderado da análise. (PH.D, 2007; TOMBAUGH, 2004). Os resultados dos testes foram analisados como tempo total para realização de cada parte (A e B), assim como a proporção (B:A) e as diferenças individuais (B-A), sendo estes últimos calculados devido a parte B possuir demandas adicionais de função executiva (ARBUTHNOTT; FRANK, 2000). Foram empregadas versões diferentes dos formulários de aplicação nas etapas pré e pós-intervenção, como maneira de amenizar o efeito teste reteste, também chamado de efeito da aprendizagem ou da prática, que é passível de acontecer. Tal efeito consiste na melhora do desempenho diante da exposição repetida de um mesmo teste, sendo normalmente observado como fonte de viés ou erro na análise de dados de avaliações cognitivas repetidas (ATKINSON et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2014; SCHARFEN; PETERS; HOLLING, 2018).

2.4.2.3 Avaliação da memória de trabalho

O **Span de Dígitos, da Escala Wechsler de Inteligência – WAIS-III (Anexo 3)** foi usado para medir a memória de trabalho dos pacientes. Esta tarefa consistiu na repetição sucessiva pelo paciente de uma sequência crescente de dígitos informada pelo avaliador. Na primeira etapa, solicitou-se que fossem reproduzidos

os números na ordem direta, ou seja, na ordem em que esses foram fornecidos, dentro de um limite de oito séries de dígitos. Já na etapa seguinte, pediu-se que o sujeito repetisse a sequência de números na ordem inversa, dentro de um limite de sete séries de dígitos. Cada série é formada por dois conjuntos de dígitos constituindo duas tentativas, sendo ambas aplicadas. O total de itens corretos, a maior sequência de números acertada e a diferença entre o total de itens nas ordens direta e inversa foram anotados. A pontuação máxima de todo subteste é de 30 pontos, sendo que o resultado máximo na ordem direta é de 16 pontos enquanto na ordem inversa é de 14 pontos (DUMONT; WILLIS, 2008; NASCIMENTO, 2000). Sequências diferentes de dígitos foram empregadas entre a avaliação inicial e o seguimento de maneira a se reduzir o efeito-reteste (BARTELS et al., 2010; CALAMIA; MARKON; TRANEL, 2012; SCHARFEN; JANSEN; HOLLING, 2018).

2.4.3 Protocolo de intervenção

Após os pacientes serem divididos em dois grupos, ETCC fictícia e ETCC real, os mesmos permaneceram em repouso no leito, com cabeceira elevada a aproximadamente 60 graus, e receberam uma única sessão de ETCC. O ajuste dos parâmetros de estimulação no aparelho foi realizado pelo pesquisador independente (A). A ETCC foi aplicada através do aparelho de neuromodulação DC-Estimulator Plus (Neuroconn, Ilmenau, Alemanha; Figura 2) conectado a dois eletrodos de borracha medindo 35 cm² envolvidos por duas esponjas embebidas em solução salina 0,9%, e fixados na cabeça do paciente através de duas faixas elásticas. O ânodo foi posicionado no CPFDL esquerdo em F3, e o cátodo no CPFDL direito em F4 (Figura 3), de acordo com o sistema 10-20 (CHATRIAN; LETTICH; NELSON, 1985).



Figura 2. Aparelho DC-Estimulator Plus utilizado nesse estudo. Adaptado de: <https://www.proibras.com.br/produtos/estimuladores-transcranianos/dcs/dcstimulator-plus#group-img-3>.

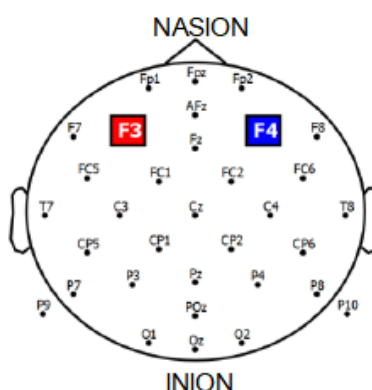


Figura 3. Posicionamento do ânodo (F3) e cátodo (F4) de acordo com o Sistema 10-20. Adaptado de: Nikolin *et al.* (2017).

O tempo de estimulação foi de 30 minutos com períodos de rampa ascendente e rampa descendente de 30 segundos cada, sendo a intensidade ajustada em 2 mA (XU *et al.*, 2019). Para o grupo de ETCC fictícia (grupo *Sham*), foram empregados os mesmos procedimentos e parâmetros, porém o período de rampa descendente foi de 15 segundos e a corrente foi interrompida automaticamente 30 segundos após o início da estimulação, que é o período no qual a maioria dos indivíduos percebe a corrente, provocando assim sensações tipicamente produzidas pela ETCC real (NITSCHKE *et al.*, 2008).

Os eletrodos e as 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 equipamento de proteção individual (EPI) adequado foi adotada. Os pacientes 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.

2.4.4 Avaliação da segurança da intervenção

A segurança da intervenção foi avaliada por meio dos seguintes parâmetros: 1) sinais vitais colhidos antes e após a estimulação; 2) presença de lesões cutâneas graves, 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 (BERNEY et al., 2012); 3) solicitação do paciente para interromper a sessão; 4) ocorrência de eventos adversos da ETCC.

Os efeitos adversos da ETCC foram avaliados por meio do Questionário de Efeitos Adversos de Brunoni (BRUNONI et al., 2011a), aplicado em até uma hora após o término da intervenção. Este questionário contém 11 itens, nos quais os pacientes devem pontuar a intensidade de sintomas específicos (dor de cabeça, cervicalgia, dor no couro cabeludo, coceira, formigamento, sensação de queimação, vermelhidão na pele, sonolência, dificuldade de concentração, mudança repentina de humor e outros) durante estimulação em uma escala de classificação de 1-4 (1 = ausente, 2 = leve, 3 = moderado ou 4 = grave). Além disso, os pacientes quantificaram a relação dos eventos adversos com a ETCC em uma escala de classificação de 1 a 5 (1 = nenhum, 2 = remoto, 3 = possível, 4 = provável e 5 = definitivo), logo os parâmetros considerados para análise foram a frequência, intensidade e relação percebida dos eventos adversos com a ETCC. Os pacientes também foram questionados quanto à presença de eventos adversos inesperados.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

- Efeitos produzidos pela ETCC na função executiva e na memória de trabalho, avaliados através das diferenças pré e pós-intervenção nos testes TMT A e B e Span de Dígitos, nos grupos controle e intervenção;
- Incidência de eventos adversos relacionados ao protocolo de intervenção avaliado por tipo, severidade e causalidade.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência de 40 pacientes.

2.6.2 Variáveis de confusão

Idade e nível de severidade da doença.

2.6.3 Plano de análise estatística

As pontuações nos testes TMT A e B e Span de Dígitos foram convertidas em escores Z de acordo com dados normativos da literatura (ZIMMERMANN et al., 2015, 2017), sendo comparadas as mudanças nos resultados nas condições pré e pós-intervenção, entre os grupos ETCC-real e ETCC-fictícia. Estatísticas paramétricas e inferenciais foram utilizadas quando os dados seguiram distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov; $P > 0,05$) e a homogeneidade da variância foi confirmada (teste de Levene; $P > 0,05$). Caso contrário, foram aplicados testes não paramétricos. Como a maioria dos dados analisados se ajustou a uma distribuição Gaussiana, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de duas vias com

medidas repetidas, com o teste de post-hoc de Bonferroni, para verificar o efeito principal dos fatores tempo (pré e pós-tratamento) e grupo (ETCC real e ETCC fictícia) sobre os seguintes parâmetros: TMT A; TMT B; TMT B-A, TMT B:A; pontuação do Span de Dígitos; e sinais vitais.

Diferenças entre os grupos relacionadas aos dados idade e duração dos sintomas foram avaliadas pelos testes t de Student, e para severidade da doença, tempo de internação total e na UTI com o teste de Mann-Whitney. Já as diferenças entre grupos na ocorrência de dados associados ao sexo, comorbidades, sinais e sintomas na admissão hospitalar e medicações em uso foram analisados através do teste Exato de Fisher. Enquanto diferenças na intensidade e frequência dos eventos adversos foram avaliadas através dos testes Mann-Whitney e Exato de Fisher, respectivamente. A relação percebida dos mesmos com a ETCC não foi comparada entre os grupos devido ao tamanho reduzido da amostra. A significância estatística foi determinada se $P < 0,05$.

Os dados foram expressos por meio da estatística descritiva, com medidas de tendência central, de dispersão e distribuição de frequência.

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

As identidades dos pacientes foram protegidas e suas informações mantidas em segurança. A Lista de pacientes (registro de inclusão) foi mantida localmente no Instituto de Pesquisa da Rede D'OR (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 foram identificados tão somente pelo número exclusivo do estudo do paciente. O registro da inclusão e os dados do estudo foram armazenados separadamente. Os registros mantidos não incluíram quaisquer informações que pudessem permitir 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	Tipo	Valor (R\$)
80 Eletrodos	Custeio pelo IDOR	R\$ 616,00
80 Esponjas	Custeio pelo IDOR	R\$ 160,00
2 Soros fisiológico de 500 ml	Custeio pelo IDOR	R\$ 10,00
2 Resmas com 500 folhas A4	Custeio pelo IDOR	R\$ 54,00
2 Pranchetas de plástico	Custeio próprio	R\$ 20,00
4 Litros de álcool 70% líquido	Custeio pelo IDOR	R\$ 44,00
2 Borrifadores para álcool	Custeio próprio	R\$ 20,00
4 Canetas	Custeio próprio	R\$ 4,00
2 Rolos de papel filme de PVC	Custeio pelo IDOR	R\$ 10,00
1 Lápis dermatográfico	Custeio próprio	R\$ 20,00
	Total em R\$	958,00

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	Maio/2022
Submissão do manuscrito(s)	Maio/2022	Maio/2022
Entrega da versão final do trabalho de conclusão	Maio/2022	Junho/2022

Capítulo 3 Resultados

3.1 Resultados

3.1.1 Avaliação clínica

Não houve diferenças nos dados demográficos e dados clínicos entre os grupos ETCC-real e ETCC-fictícia (Tabela 2).

Tabela 2. Dados clínicos dos pacientes.

	Grupo ETCC		Odds ratio (valor p)
	ETCC-fictícia (n=20)	ETCC-real (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)	Inf (1.00)
Distúrbios metabólicos (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)
Dor pleurítica	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)
Infarto pulmonar	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; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral. DP, desvio padrão; IQR, intervalo interquartil. ^a Valor *p* determinado pelo teste de *t* de Student. ^b Valor *p* determinado pelo teste de Mann-Whitney.

A tabela 3 mostra os sinais vitais dos grupos ETCC-real e ETCC-fictícia, antes e após a aplicação da ETCC. O teste ANOVA indicou um efeito significativo no fator tempo no aumento da temperatura corporal ($F=15,9$; $p=0,0003$) e na 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 ($F=1,6$; $p=0,21$) da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) para o grupo ETCC-real no momento pós-intervenção em relação ao pré-intervenção.

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

		Grupo ETCC		valor <i>f</i> (valor <i>p</i>)		
		ETCC-fictícia (n=20)	ETCC-real (n=20)	Fator Tempo	Fator Grupo	Interação
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; SpO₂, saturação periférica de oxigênio; Tax, temperatura. **p*<0.05.

3.1.2 Avaliação da função executiva

A ANOVA de medidas repetidas indicou diferença estatística significativa no fator tempo para o teste de Trilhas parte A ($F=26,3$, $p=0.0$) e B ($F=10,24$, $p=0,00$), com valores menores de escore Z no período pós-intervenção. Além disso, ocorreu interação entre os fatores tempo e grupo do TMT B ($F=6,38$; $p=0,015$) e TMT B-A ($F=8,23$; $p=0,00$), onde o teste post-hoc de Bonferroni revelou que o grupo ETCC-fictícia apresentou valores menores de escore Z no período pós em relação ao pré-intervenção para o TMT B ($p=0,002$) e TMT B-A ($p=0,04$). Já para o parâmetro TMT B:A, o grupo ETCC-real obteve valores maiores ($F=7,55$; $p=0,00$) de escore Z no período pós em relação a pré-intervenção ($p=0,04$).

Os gráficos 1, 2, 3 e 4 apresentam a média e desvio-padrão dos escores Z dos grupos ETCC-real e fictícia nos períodos pré-intervenção e pós-intervenção para os testes TMT A e TMT B, e os parâmetros TMT B-A e TMT B:A, respectivamente.

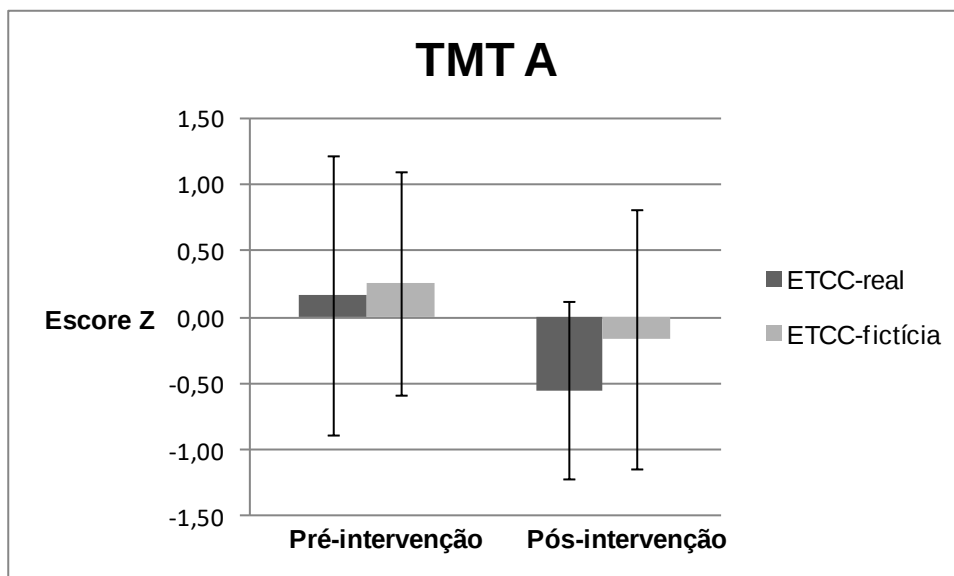


Gráfico 1: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT A, pré e pós-intervenção, nos grupos ETCC-real e fictícia.

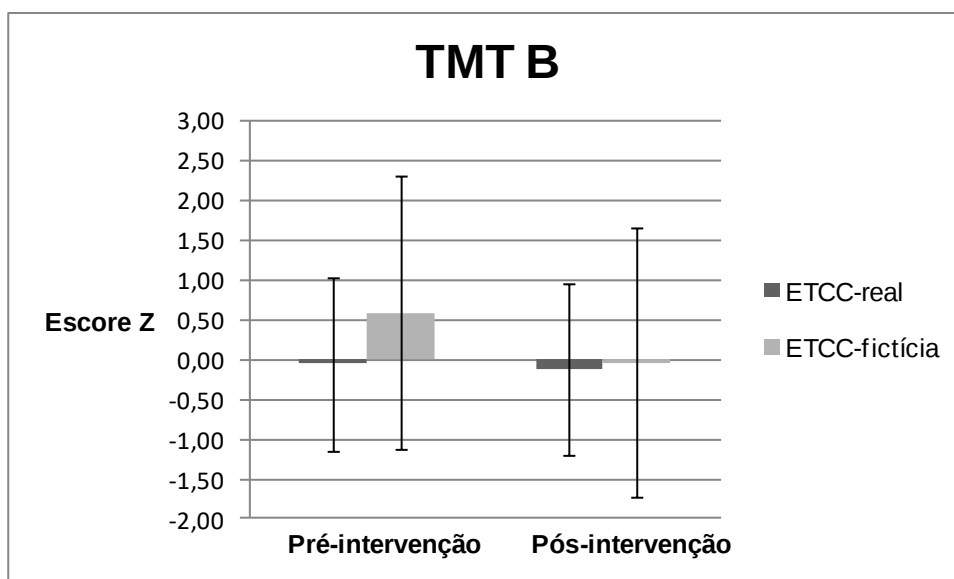


Gráfico 2: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

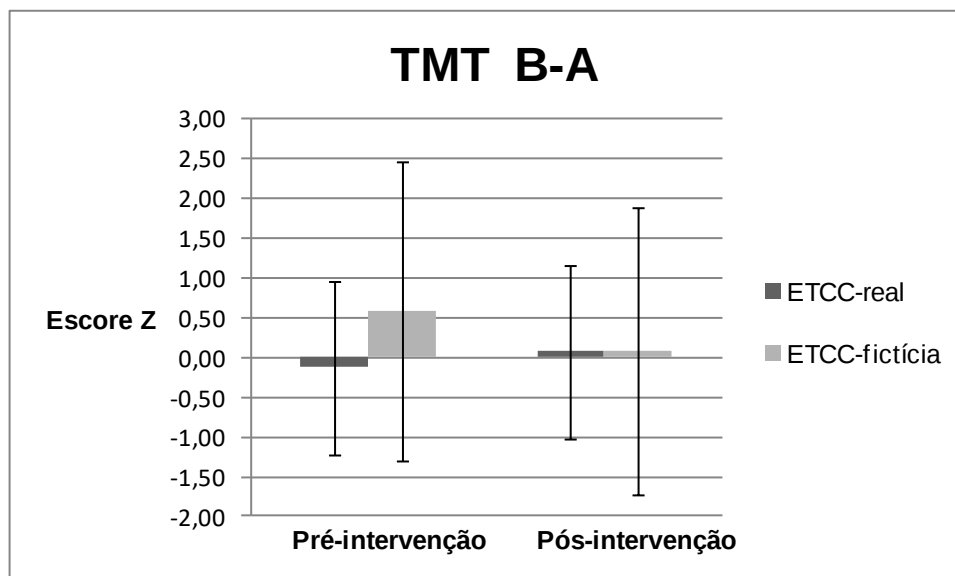


Gráfico 3: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B-A pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

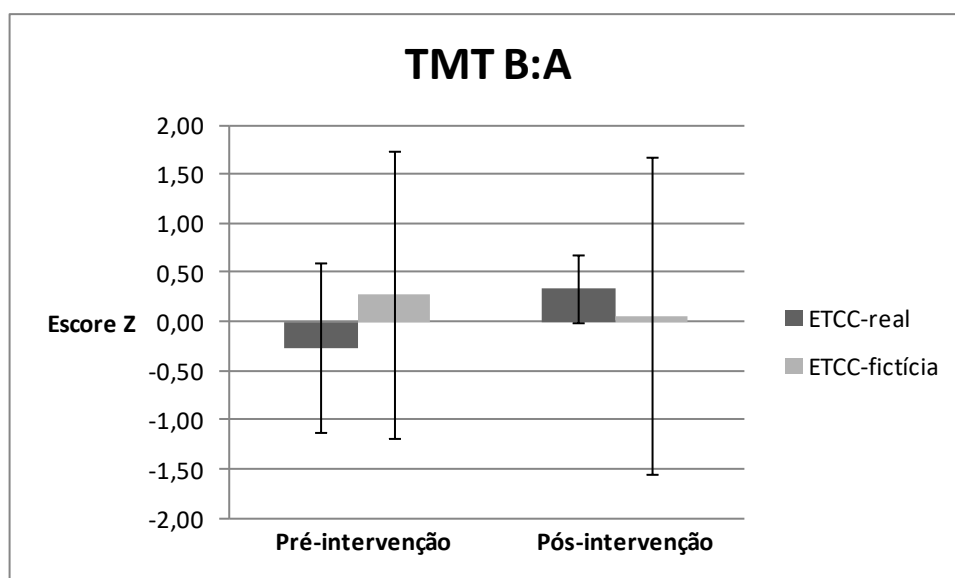


Gráfico 4: Valores de média e desvio padrão do escore Z do tempo executado no TMT B:A pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

3.1.3 Avaliação memória de trabalho

Para os testes de Span de Dígitos ordem direta, ordem indireta, e diferença da ordem direta pela inversa, não houve diferença estatística para os fatores grupo e tempo e para a interação dos mesmos .

Os gráficos 5, 6 e 7 apresentam a média e desvio-padrão dos escores Z dos grupos ETCC-real e fictícia nos períodos pré e pós-intervenção para os testes Span de Dígitos ordem direta, ordem inversa e diferença da ordem direta pela inversa, respectivamente.

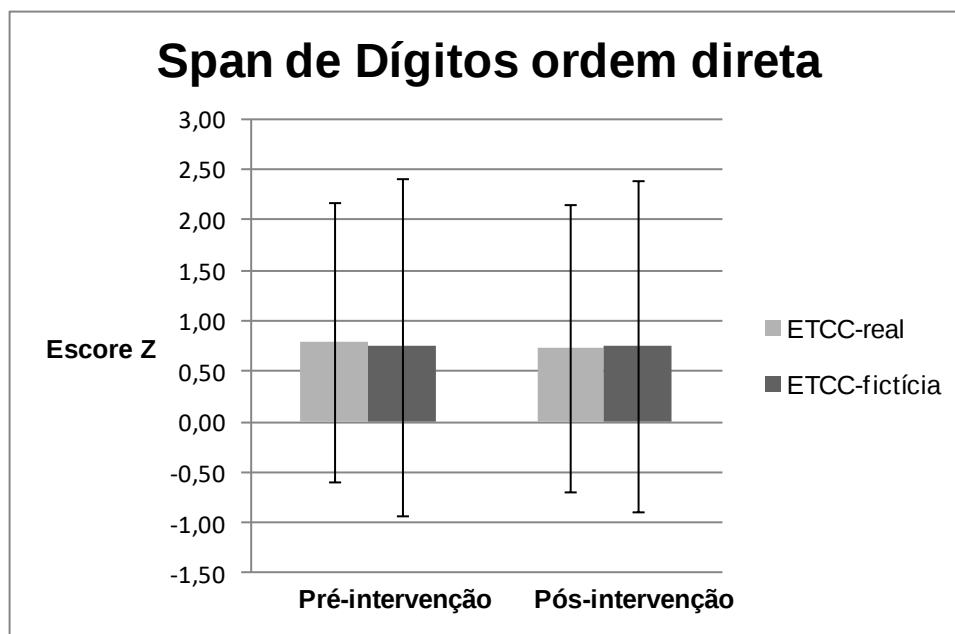


Gráfico 5: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos ordem direta pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

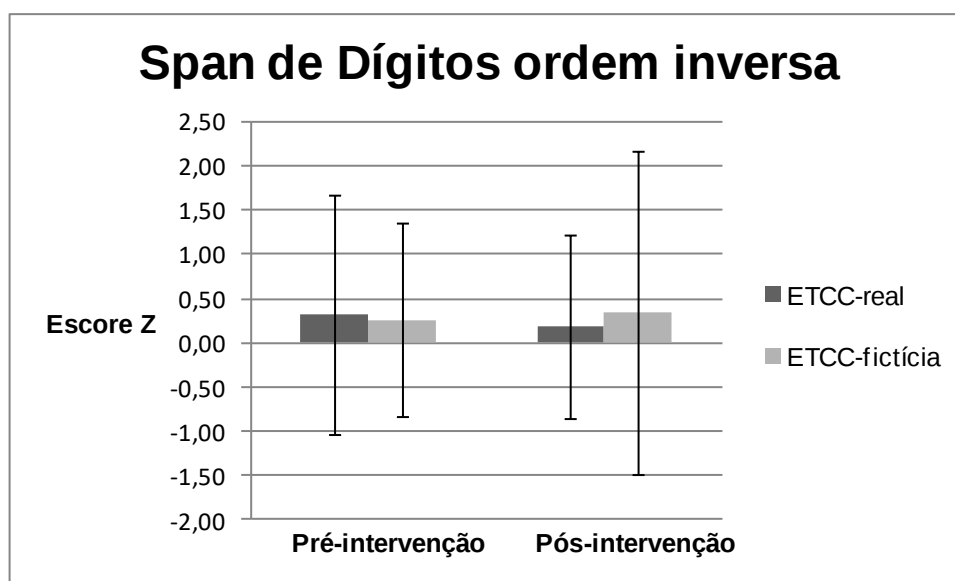


Gráfico 6: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos ordem inversa pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

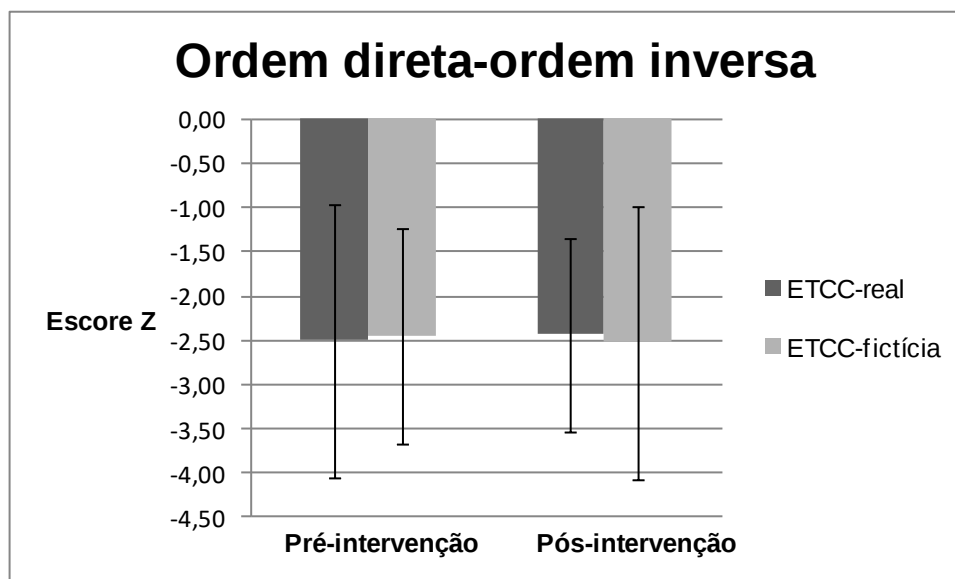


Gráfico 7: Valores de média e desvio padrão do escore Z do total de erros no Span de Dígitos diferença da ordem direta pela inversa pré e pós-intervenção nos grupos ETCC-real e fictícia.

3.1.4 Avaliação da segurança da intervenção

Em relação aos resultados do Questionário de eventos adversos de Brunoni, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos tanto para frequência quanto para intensidade em relação a todos os sintomas avaliados (Tabela 4). Para o grupo ETCC-fictícia, cefaleia e sonolência foram os sintomas mais frequentes, sendo cada um relatado por quatro pacientes (20%). Já para o grupo ETCC-real, o formigamento foi o sintoma mais frequente, sendo relatado por 6 pacientes (30%). Em relação à intensidade dos sintomas, o valor mediano foi um para todos os sintomas relatados em 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 uma hora da intervenção.

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

Evento Adverso		Grupo ETCC		Odds ratio (valor <i>p</i>)
		ETCC-fictícia (n=20)	ETCC-real (n=20)	
Cefaleia	Nº (%)	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	Nº (%)	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	Nº (%)	1(5)	0(0)	∞ (1.00) ^a
	Intensidade	1(1-3)	1(1-1)	0.79 ^b
	Relação	5(5-5)		
Coceira	Nº (%)	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	Nº (%)	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	Nº (%)	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	Nº (%)	0(0)	0(0)	(1.00) ^a
	Intensidade	1(1-1)	1(1-1)	1.00 ^b
	Relação			
Sonolência	Nº (%)	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	Nº (%)	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	Nº (%)	0(0)	0(0)	(1.00) ^a
	Intensidade	1(1-1)	1(1-1)	1.00 ^b
	Relação			
Desorientação espacial	Nº (%)	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; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral. ^a Odds ratio (valor *p*), valores de *p* foram determinados com o Teste Exato de Fisher. ^b Valor *p* determinado pelo teste de Mann-Whitney.

4 Produção Intelectual

4.1 Manuscrito #1

4.1.1 Metadados do manuscrito #1.

Journal:						
Submetido/Revisado/Aceito em:						
Iniciais dos autores, em ordem:	EAF	JCI	ER	TP		
Concepção		X	X			
Métodos	X	X	X	X		
Programação				X		
Validação	X	X	X	X		
Análise formal		X	X	X		
Investigação	X	X		X		
Recursos		X	X			
Manejo dos dados	X	X	X	X		
Redação do rascunho	X	X		X		
Revisão e edição		X	X	X		
Visualização	X	X	X	X		
Supervisão		X	X	X		
Administração do projeto		X	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 (BLITSHTEYN; WHITELOW, 2021; FLORES-SILVA et al., 2021; GOODMAN et al., 2021; MAO et al., 2020; ZIFKO et al., 2021). Cognitive deficits and neuropsychiatric disorders, such as anxiety and depression, are symptoms with significant prevalence in COVID-19 survivors (ALEMANNO et al., 2021; ALMERIA et al., 2020; MAZZA et al., 2020)). Neuromuscular complications like muscle weakness have also been commonly observed, probably due to prolonged hospitalization or direct muscle injury (MAO et al., 2020; WIERTZ et al., 2021). Although less frequently reported, autonomic dysfunction as sympathovagal imbalance has been found in COVID-19 survivors, with outstanding evidence of orthostatic postural tachycardia (BLITSHTEYN; WHITELOW, 2021; GOODMAN et al., 2021). COVID-19 symptoms and complications may have a significant impact on patients' functioning and quality of life, increasing costs of illness management (GARRIGUES et al., 2020; JACOBS et al., 2020).

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 (CARFÌ; BERNABEI; LANDI, 2020; GARRIGUES et al., 2020; HUANG et al., 2021), and their prevalence is almost 90% in patients who were hospitalized (CARFÌ; BERNABEI; LANDI, 2020). 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 (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021). 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 (BELL et al., 2021). 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 (ZANG et al., 2020). 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 (TIPPING et al., 2017). 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 (CURCI et al., 2021; PIQUET et al., 2021). 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 (LATTARI et al., 2018; MCCLINTOCK et al., 2020b; NIKOLIN et al., 2017; SAMPAIO-JUNIOR et al., 2018). 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 (BASHIR et al., 2019; DEDONCKER et al., 2016b; MORENO et al., 2015; PAPAJOVA et al., 2018; SCHWIPPEL et al., 2018b; SILVA et al., 2017; ZHANG et al., 2019b). tDCS is also an effective and tolerable treatment to improve psychiatric disorders, such as depression and anxiety (ALONZO et al., 2019; BATISTA et al., 2015), and motor impairments in healthy individuals and people with Parkinson's Disease and Stroke (DAGAN et al., 2018; SOHN; JEE; KIM, 2013; ZHOU et al., 2015). 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 (DA SILVA et al., 2017). 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 (BIKSON et al., 2016; DEDONCKER et al., 2016b).

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 SpO₂ > 90%) (ALAPARTHI et al., 2020; PETRAGLIA et al., 2020) 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 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020)

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) (NUWER et al., 1998). 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 (BIKSON et al., 2016). 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 (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006).

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 (BIKSON et al., 2020). 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 (BERNEY et al., 2012); 6) the occurrence of tDCS adverse events.

The adverse effects of tDCS were evaluated through the Brunoni Adverse Effects Questionnaire (BRUNONI et al., 2011), 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).

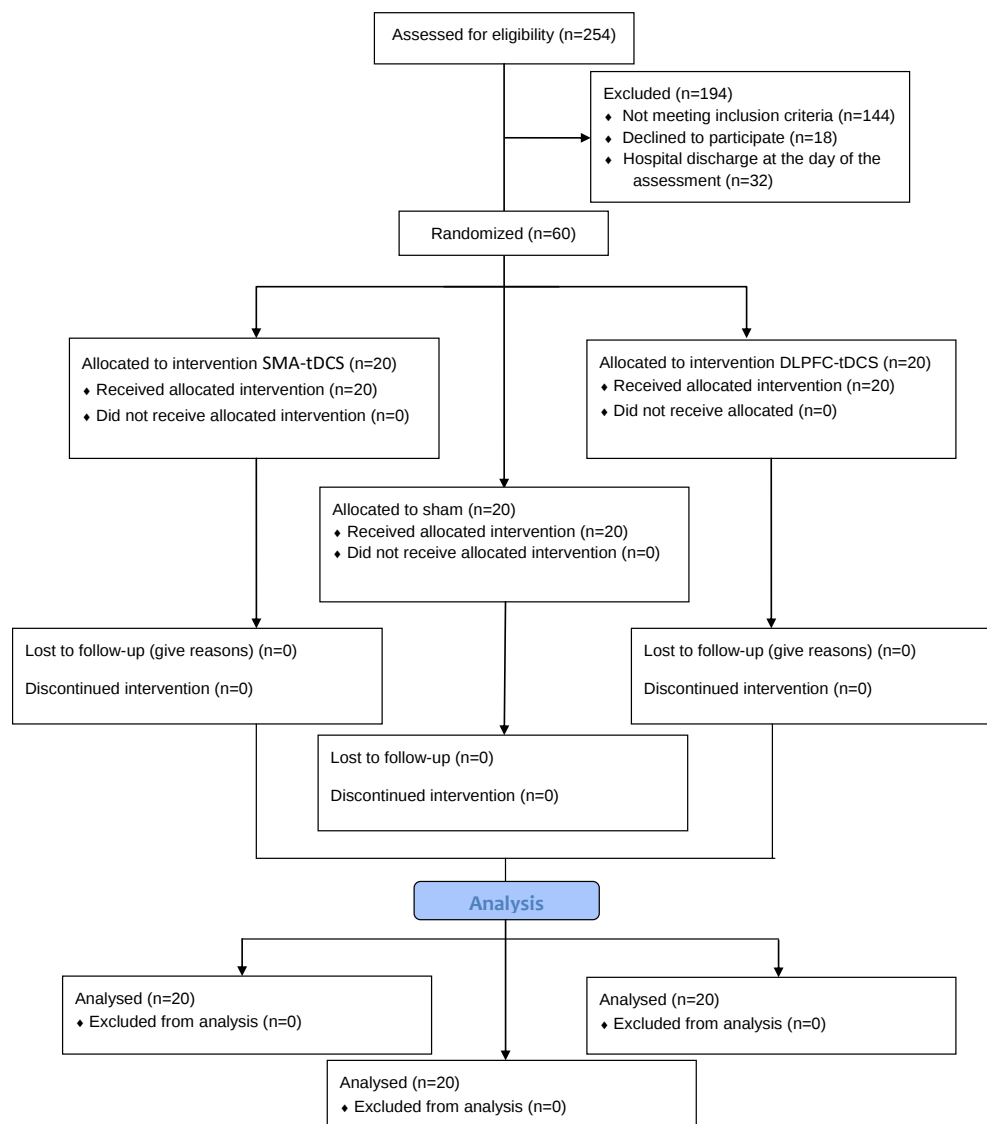


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flowchart on the recruitment of hospitalized patients with COVID-19. Abbreviations: tDCS, Direct Current Transcranial Stimulation; DLPFC-tDCS, active-tDCS to the dorsolateral prefrontal cortex; SMA-tDCS, active-tDCS to the supplementary motor 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)
Rhinorrhea	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			F value (p-value)		
		Sham-tDCS (n=20)	SMA-tDCS (n=20)	DLPFC- tDCS (n=20)	Time Factor	Group factor	Interaction
Heart rate (bpm)	<i>Pre</i>	84.3(12.3)	81.1(14.9)	84.3(15.4)	11.91 (0.00)*	0.29 (0.75)	0.17 (0.84)
	<i>Post</i>	80.7(13.8)	77.2(16.7)	79(16.0)			
Respiratory rate (breaths/min)	<i>Pre</i>	21.4(4.5)	20.9(3.1)	19.8(3.7)	2.34 (0.13)	0.92 (0.40)	0.07 (0.93)
	<i>Post</i>	20.6(4.7)	20.3(3.1)	19.3(3.8)			
Body temperature(°C)	<i>Pre</i>	36.1(0.6)	35.8(0.7)	36(0.8)	28.5 (0.00)*	0.70 (0.51)	0.10 (0.95)
	<i>Post</i>	36.4(0.6)	36.2(0.7)	36.3(0.6)			
SpO ₂ (%)	<i>Pre</i>	96.6(2.0)	95.6(3.1)	95.4(1.9)	0.00 (0.89)	1.40 (0.26)	2.2 (0.12)
	<i>Post</i>	96.3(2.0)	95.3(2.2)	96.2(1.7)			

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 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 in 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 (BIKSON et al., 2016; BRUNONI et al., 2011). Standard pad-wrapped tDCS electrodes are typically square measuring 25cm² or 35cm²(BIKSON et al., 2016; BRUNONI et al., 2011). 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 (ANTAL et al., 2017). In this study we used an intensity of 2mA and electrodes of 35cm²and 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 (LIPPOLD; REDFEARN, 1964; REDFEARN; LIPPOLD; COSTAIN, 1964). 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 (BIKSON et al., 2016; CHHATBAR et al., 2018; KHADKA et al., 2020).

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 (BRUNONI et al., 2011). 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 (TURI et al., 2014). 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 (SAMPAIO-JUNIOR et al., 2018). 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. (CLELAND et al., 2020).

Furthermore, the method of conductivity with the scalp such as saline solution are prioritized 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 (DUNDAS; THICKBROOM; MASTAGLIA, 2007). 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(WANG et al., 2015). 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 (CHHATBAR et al., 2018). 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 (ALAPARTHI et al., 2020; PETRAGLIA et al., 2020).

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 (RASOVSKY et al., 2018). 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 session 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 (SCHILLING; BOSSERT; KÖNIG, 2021). In stroke patients undergoing single session 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 (CHHATBAR et al., 2018). 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 (CRIMINGER et al., 2018). 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 session of tDCS at 2mA (DA SILVA et al., 2018).

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 (JABERZADEH et al., 2015). 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 (PANERI et al., 2016). 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 (CHHATBAR *et al.*, 2018). 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

ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1); GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS; E6(R2). **ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline.** Disponível em: <<https://ichgcp.net/pt/news/home>>. Acesso em: 18 mar. 2021.

ALAPARTHI, G. K. et al. Effectiveness, Safety, and Barriers to Early Mobilization in the Intensive Care Unit. **Critical Care Research and Practice**, v. 2020, p. 7840743, 2020.

ALEMANNO, F. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **PloS One**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ALMERIA, M. et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 9, p. 100163, dez. 2020.

ALONSO-LANA, S. et al. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, 26 out. 2020.

ALONZO, A. et al. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 252, p. 475–483, 1 jun. 2019.

ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 9, p. 1774–1809, set. 2017.

ARBUTHNOTT, K.; FRANK, J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 22, n. 4, p. 518–528, ago. 2000.

ARDILA, A.; LAHIRI, D. Executive dysfunction in COVID-19 patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 5, p. 1377–1378, 2020.

ATKINSON, T. M. et al. Using versions of the trail making test as alternate forms. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 25, n. 7, p. 1193–1206, out. 2011.

AU, J. et al. Enhancing Working Memory Training with Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 28, n. 9, p. 1419–1432, set. 2016.

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.

BARTELS, C. et al. Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. **BMC Neuroscience**, v. 11, p. 118, 16 set. 2010.

BASHIR, S. et al. Cognitive function assessment during 2 mA transcranial direct current stimulation in DLPFC in healthy volunteers. **Physiological Reports**, v. 7, n. 20, p. e14264, out. 2019.

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.

BELL, M. L. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. **PLoS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0254347, 4 ago. 2021.

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, dez. 2012.

BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641–661, out. 2016.

BIKSON, M. et al. Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. **Brain stimulation**, v. 13, n. 4, p. 1124–1149, ago. 2020.

BLITSHTEYN, S.; WHITELOW, S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. **Immunologic Research**, v. 69, n. 2, p. 205–211, abr. 2021.

BOPP, K. L.; VERHAEGHEN, P. Aging and n-Back Performance: A Meta-Analysis. **The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 75, n. 2, p. 229–240, 14 jan. 2020.

BORGES, H. et al. Updated Technique for Reliable, Easy, and Tolerated Transcranial Electrical Stimulation Including Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n. 155, 3 jan. 2020.

BROSNAN, M. B. et al. Prefrontal Modulation of Visual Processing and Sustained Attention in Aging, a tDCS-EEG Coregistration Approach. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 30, n. 11, p. 1630–1645, nov. 2018.

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.

BYEON, H. Combined Effects of tDCS and Language/Cognitive Intervention on the Naming of Dementia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Iranian Journal of Public Health**, v. 49, n. 5, p. 822–829, maio 2020.

CAI, M. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive Function in Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 33, n. 2, p. 170–178, jun. 2019.

CALAMIA, M.; MARKON, K.; TRANEL, D. Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 26, n. 4, p. 543–570, 2012.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 11 ago. 2020.

CHAI, W. J.; ABD HAMID, A. I.; ABDULLAH, J. M. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. **Frontiers in Psychology**, v. 9, 27 mar. 2018.

CHATRIAN, G. E.; LETTICH, E.; NELSON, P. L. Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. **American Journal of EEG Technology**, v. 25, n. 2, p. 83–92, 1 jun. 1985.

CHEN, R. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 20 jan. 2021.

CHEN, X. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. **Journal of Neurology**, p. 1–11, 20 jul. 2020.

CHHATBAR et al. **Safety and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation to Stroke Patients – A Phase I Current Escalation Study**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411981/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

CIULLO, V. et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future

Directions. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, p. 1073858420936167, 9 jul. 2020.

CLELAND, B. T. et al. Feasibility and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in an Outpatient Rehabilitation Setting After Stroke. **Brain Sciences**, v. 10, n. 10, p. 719, 9 out. 2020.

COLLANTES, M. E. V. 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**, p. 1–11, 2020.

CRIMINGER, C. et al. Transcranial direct current stimulation plus concurrent activity may influence task prioritization during walking in people with Parkinson's disease – initial findings. **Research and Reviews in Parkinsonism**, v. 8, p. 25–32, 25 maio 2018.

CURCI, C. et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in postintensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 57, n. 3, p. 443–450, jun. 2021.

DA SILVA, D. C. L. et al. Effects of Acute Transcranial Direct Current Stimulation on Gait Kinematics of Individuals With Parkinson Disease. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, v. 34, n. 4, p. 262–268, dez. 2018.

DA SILVA, F. T. G. et al. Transcranial direct current stimulation in individuals with spinal cord injury: Assessment of autonomic nervous system activity. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 35, n. 2, p. 159–169, 2017.

DAGAN, M. et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 4, p. 642–646, abr. 2018.

DEDONCKER, J. et al. 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 Stimulation**, v. 9, n. 4, p. 501–517, ago. 2016a.

DEDONCKER, J. et al. 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 Stimulation**, v. 9, n. 4, p. 501–517, ago. 2016b.

DENKE, C. et al. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. **The Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 6, p. 2265–2283, jun. 2018.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 135–168, 2013.

DUBREUIL-VALL, L. et al. tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 6, p. 1456–1463, dez. 2019.

DUGGAN, M. C. et al. Executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: results from the BRAIN-ICU Investigation. **Journal of critical care**, v. 37, p. 72–79, fev. 2017.

DUMONT, R.; WILLIS, J. O. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition. **Encyclopedia of Special Education**, p. 2129–2130, 2008.

DUNDAS, J. E.; THICKBROOM, G. W.; MASTAGLIA, F. L. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 5, p. 1166–1170, maio 2007.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, p. CD009645, 11 nov. 2020.

FEHRING, D. J. et al. Interaction of task-related learning and transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in modulating executive functions. **Neuropsychologia**, v. 131, p. 148–159, ago. 2019.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. The number of symptoms at the acute COVID-19 phase is associated with anxiety and depressive long-term post-COVID symptoms: A multicenter study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 150, p. 110625, nov. 2021.

FISHER, G. G. et al. Cognitive functioning, aging, and work: A review and recommendations for research and practice. **Journal of Occupational Health Psychology**, v. 22, n. 3, p. 314–336, jul. 2017.

FLORES-SILVA, F. D. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0247433, 8 abr. 2021.

FRANK, E. et al. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 3, n. 1, p. 58–59, jan. 2010.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 845–850, abr. 2006.

GARRIGUES, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 6, p. e4–e6, dez. 2020.

GOMES, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, n. 2, p. 187–195, 2019.

GOODMAN, B. P. et al. COVID-19 Dysautonomia. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 624968, 13 abr. 2021.

GOODWILL, A. M. et al. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 14840, 1 nov. 2017.

GUAN, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 14 maio 2020.

HAMPSON, E. Estrogens, Aging, and Working Memory. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 12, 2018.

HANLEY, C. J.; TALES, A. Anodal tDCS improves attentional control in older adults. **Experimental Gerontology**, v. 115, p. 88–95, jan. 2019.

HARAPAN, H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 5, p. 667–673, 1 maio 2020.

HEMING, M. et al. Neurological Manifestations of COVID-19 Feature T Cell Exhaustion and Dedifferentiated Monocytes in Cerebrospinal Fluid. **Immunity**, v. 54, n. 1, p. 164–175.e6, 12 jan. 2021.

HILL, A. R.; SPENCER-SEGAL, J. L. Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. **Endocrinology**, v. 162, n. 3, 6 jan. 2021.

HILL, A. T.; FITZGERALD, P. B.; HOY, K. E. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 197–208, abr. 2016.

HILLARY, F. G. et al. Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease. **Human Brain Mapping**, v. 27, n. 11, p. 837–847, 30 jan. 2006.

HOLCZER, A. et al. Non-invasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment-A State-of-the-Art Review on Methodological Characteristics and Stimulation Parameters. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, p. 179, 2020.

HORVATH, J. C.; FORTE, J. D.; CARTER, O. Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 535–550, jun. 2015.

HSU, W.-Y. et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 8, p. 2348–2359, ago. 2015.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 2021.

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.

JABERZADEH, S. et al. Anodal Transcranial Pulsed Current Stimulation: The Effects of Pulse Duration on Corticospinal Excitability. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0131779, 15 jul. 2015.

JACKSON, J. C. et al. Long-term Cognitive and Psychological Outcomes in the Awakening and Breathing Controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 2, p. 183–191, 15 jul. 2010.

JACKSON, J. C.; MITCHELL, N.; HOPKINS, R. O. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 91–104, mar. 2015.

JACOBS, L. G. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PloS One**, v. 15, n. 12, p. e0243882, 2020.

JAYWANT, A. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, 15 fev. 2021.

JEON, D.-W. et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: A double-blind 12-week study. **Schizophrenia Research**, v. 197, p. 378–385, jul. 2018.

KHADKA, N. et al. Adaptive current tDCS up to 4 mA. **Brain stimulation**, v. 13, n. 1, p. 69–79, 2020.

KIM, J.-E. et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. **Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)**, v. 13, n. 3, p. 227–233, jul. 2017.

KIROVA, A.-M.; BAYS, R. B.; LAGALWAR, S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 748212, 2015.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement**, v. 52, p. 3–6, 1999.

LATTARI, E. et al. Acute effects of single dose transcranial direct current stimulation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 13, n. 12, p. e0209513, 2018.

LAWRENCE, B. J. et al. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 31, n. 7, p. 597–608, jul. 2017.

LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 110, p. 768–772, nov. 1964.

MANCUSO, L. E. et al. Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 28, n. 8, p. 1063–1089, ago. 2016.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 1–9, jun. 2020.

MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 594–600, out. 2020.

MCCLINTOCK, S. M. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 3, p. 261–272, mar. 2020a.

MCCLINTOCK, S. M. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 3, p. 261–272, mar. 2020b.

MÉNDEZ, R. et al. Short-term Neuropsychiatric Outcomes and Quality of Life in COVID-19 Survivors. **Journal of Internal Medicine**, 3 fev. 2021.

MIKKELSEN, M. E. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 12, p. 1307–1315, 15 jun. 2012.

MORENO, M. L. et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. **Neuroscience Letters**, v. 591, p. 126–131, 30 mar. 2015.

MUIR, R. T. et al. The Trail Making Test elucidates neural substrates of specific post-stroke executive dysfunctions. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 46, n. 10, p. 2755–2761, out. 2015.

NARITA, Z. et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 216, p. 367–373, fev. 2020.

NASCIMENTO, E. **Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto Brasileiro**. Brasília: Universidade de Brasília, 2000.

NIKOLIN, S. et al. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. e0181833, 2017.

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.

NUWER, M. R. et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 106, n. 3, p. 259–261, mar. 1998.

OLIVEIRA, R. S. DE et al. Learning effect of computerized cognitive tests in older adults. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 2, p. 149–153, jun. 2014.

OREJA-GUEVARA, C. et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 4 jun. 2019.

ORGANIZATION, W. H. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. 2020.

ORLOV, N. D. et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 3, p. 560–566, jun. 2017.

PALM, U. 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**, v. 7, n. 5, p. 762–764, 1 set. 2014.

PANERI, B. et al. Tolerability of Repeated Application of Transcranial Electrical Stimulation with Limited Outputs to Healthy Subjects. **Brain stimulation**, v. 9, n. 5, p. 740–754, 2016.

PAPAZOVA, I. et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. **Schizophrenia Research**, v. 202, p. 203–209, dez. 2018.

PETRAGLIA, F. et al. Rehabilitative treatment of patients with COVID-19 infection: the P.A.R.M.A. evidence based clinical practice protocol. **Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. 4, p. e2020169, 10 nov. 2020.

PH.D, D. A. C. E. Strauss, E. M. S. Sherman, & O. Spreen, A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. **Applied Neuropsychology**, v. 14, n. 1, p. 62–63, 6 abr. 2007.

PIQUET, V. et al. Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 102, n. 6, p. 1067–1074, jun. 2021.

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

RABIN, L. A.; BARR, W. B.; BURTON, L. A. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. **Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 20, n. 1, p. 33–65, jan. 2005.

RAMAN, B. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. **EClinicalMedicine**, v. 31, p. 100683, jan. 2021.

RAMARAJU, S.; ROULA, M. A.; MCCARTHY, P. W. Transcranial direct current stimulation and working memory: Comparison of effect on learning shapes and English letters. **PloS One**, v. 15, n. 7, p. e0222688, 2020.

RASSOVSKY; WALTER DUNN; JONATHAN K. WYNN. **Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937783/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

RASSOVSKY, Y. et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. **PloS One**, v. 13, n. 5, p. e0197023, 2018.

REDFEARN, J. W. T.; LIPPOLD, O. C. J.; COSTAIN, R. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 110, n. 469, p. 773–785, nov. 1964.

REES, E. M. et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. **BMC medicine**, v. 18, n. 1, p. 270, 3 set. 2020.

REITAN, R. M.; WOLFSON, D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. **Neuropsychology Review**, v. 4, n. 3, p. 161–198, set. 1994.

RITCHIE, K.; CHAN, D.; WATERMEYER, T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? **Brain Communications**, 28 maio 2020.

ROGERS, J. P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet. Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611–627, jul. 2020.

SAMPAIO-JUNIOR, B. et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 158–166, 1 fev. 2018.

SÁNCHEZ-CUBILLO, I. et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 15, n. 3, p. 438–450, maio 2009.

SCHARFEN, J.; JANSEN, K.; HOLLING, H. Retest effects in working memory capacity tests: A meta-analysis. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 25, n. 6, p. 2175–2199, dez. 2018.

SCHARFEN, J.; PETERS, J. M.; HOLLING, H. Retest effects in cognitive ability tests: A meta-analysis. **Intelligence**, v. 67, p. 44–66, mar. 2018.

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**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284793/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

SCHWIPPEL, T. et al. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1339–1350, dez. 2018a.

SCHWIPPEL, T. et al. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1339–1350, dez. 2018b.

SHEEHY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. **JMIR public health and surveillance**, v. 6, n. 2, p. e19462, 08 2020.

SILVA, A. F. et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 135, 9 mar. 2017.

SLOAN, N. P. et al. Non-Invasive Brain Stimulation Does Not Improve Working Memory in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Neuropsychology Review**, v. 31, n. 1, p. 115–138, mar. 2021.

SOHN, M. K.; JEE, S. J.; KIM, Y. W. Effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and lower extremity strength in hemiplegic stroke patients. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 37, n. 6, p. 759–765, dez. 2013.

SOLOMON, I. H. et al. Neuropathological Features of Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, 12 jun. 2020.

SOTNIKOVA, A. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Brain Topography**, v. 30, n. 5, p. 656–672, set. 2017.

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.

STASI, C. et al. Treatment for COVID-19: An overview. **European Journal of Pharmacology**, v. 889, p. 173644, 15 dez. 2020.

SUMMERS, J. J.; KANG, N.; CAURAUGH, J. H. Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 25, p. 42–54, jan. 2016.

TANGCHAROENSATHIEN, V.; MILLS, A.; PALU, T. Accelerating health equity: the key role of universal health coverage in the Sustainable Development Goals. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 101, 29 abr. 2015.

THAI, M. L.; ANDREASSEN, A. K.; BLIKSTED, V. A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. **Psychiatry Research**, v. 272, p. 230–236, fev. 2019.

THOMAS, P. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. **Journal of Physiotherapy**, v. 66, n. 2, p. 73–82, abr. 2020.

TIPPING, C. J. et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 171–183, fev. 2017.

TOMBAUGH, T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 19, n. 2, p. 203–214, mar. 2004.

TSAI, L.-K.; HSIEH, S.-T.; CHANG, Y.-C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 14, n. 3, p. 113–119, set. 2005.

TURI, Z. et al. When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 460–467, jun. 2014.

VAN PAASSEN, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, 14 dez. 2020.

WAGNER, S. et al. Reliability of Three Alternate Forms of the Trail Making Tests A and B. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 26, n. 4, p. 314–321, 1 jun. 2011.

WANG, J. et al. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimulation**, v. 8, n. 1, p. 165–166, fev. 2015.

WIERTZ, C. M. H. et al. COVID-19: patient characteristics in the first phase of post-intensive care rehabilitation. **Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation**, 4 fev. 2021.

WOO, M. S. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. **Brain Communications**, v. 2, n. 2, p. fcaa205, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

WU, N. et al. Incremental Costs Associated with Length of Hospitalization Due to Viral Pneumonia: Impact of Intensive Care and Economic Implications of Reducing the Length of Stay in the Era of COVID-19. **ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR**, v. 12, p. 723–731, 2 dez. 2020.

XU, Y. et al. The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Neuroscience**, v. 20, 3 jan. 2019.

YAN, R.-B. et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 15, n. 6, p. e0233903, 2020.

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.

ZANG, K. et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. **Nursing in Critical Care**, v. 25, n. 6, p. 360–367, nov. 2020.

ZHANG, W. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Versus Electroacupuncture on Working Memory in Healthy Subjects. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 6, p. 637–642, jun. 2019a.

ZHANG, W. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Versus Electroacupuncture on Working Memory in Healthy Subjects. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 6, p. 637–642, jun. 2019b.

ZHOU, D. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multiscale complexity of dual-task postural control in older adults. **Experimental Brain Research**, v. 233, n. 8, p. 2401–2409, ago. 2015.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

ZIFKO, U. et al. Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 425, p. 117438, 15 jun. 2021.

ZIMMERMANN, N. et al. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 9, p. 120–127, jun. 2015.

ZIMMERMANN, N. et al. Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 39, n. 3, p. 188–195, set. 2017.

ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA neurology**, v. 77, n. 8, p. 1018–1027, 1 ago. 2020.

5 Considerações Finais

5.1 Contextualização

Os dados contidos neste documento fazem parte de um projeto intitulado Neuromodulação em pacientes com COVID-19, o qual teve como objetivo avaliar os efeitos da ETCC em diferentes desfechos como humor, função cognitiva e funcionalidade de pacientes com COVID-19 internados em unidade semi-intensiva. As áreas cerebrais estimuladas foram inerentes aos desfechos avaliados, sendo utilizados três protocolos de estimulação: ETCC-CPFDL (n=20), visando estimular o CPFDL esquerdo; ETCC-AMS (n=20), visando estimular a área motora suplementar e ETCC-fictícia ou simulada (n=20). Partes dos dados coletados no projeto supracitado serviram para elaboração da presente dissertação e um manuscrito. Na dissertação foram analisados os desfechos função cognitiva e segurança, sendo observados dados dos grupos ETCC-fictícia (n=20) e ETCC-CPFDL, também chamado de ETCC-real (n=20). Já o manuscrito foi um estudo de segurança da ETCC aplicada na amostra total (n=60), com inclusão de todos os grupos, inclusive o ETCC-AMS (n=20).

5.2 Considerações sobre a dissertação

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ETCC-real (CPFDL) e ETCC-fictícia quanto aos dados clínicos analisados. A maioria obteve classificação de doença moderada, podendo estar com ou sem suporte de oxigênio de baixo fluxo. A duração média de sintomas foi em torno de 12 dias e a mediana do tempo de internação hospitalar variou de 4 a 5 dias. Comorbidades como hipertensão e diabetes foram as mais comuns para ambos os grupos. Febre, fadiga/mal-estar, dispneia e mialgia foram os sinais e sintomas mais frequentes na admissão hospitalar em ambos os grupos, no entanto não houve diferença significativa para os mesmos, assim como para o uso de medicamentos durante a

internação. Diante da homogeneidade da amostra apresentada, acreditamos que nossos resultados não foram influenciados pelos dados clínicos dos pacientes.

Nesse estudo, uma única sessão de ETCC no CPF DL esquerdo, não promoveu melhora na função cognitiva em pacientes com Covid-19 internados em unidade semi-intensiva. Foram utilizados os testes Span de Dígitos e Teste de Trilhas (TMT) para avaliar a função cognitiva dos pacientes. O primeiro avalia memória de trabalho (DUMONT; WILLIS, 2008). Já o TMT é composto por duas partes que avaliam múltiplas funções executivas. A parte A avalia principalmente a velocidade de processamento e o rastreo viso espacial, enquanto a parte B além das funções executivas envolvidas na parte A, avalia a flexibilidade cognitiva, um componente chave da função executiva, responsável pela mudança na configuração atencional ou troca de conjunto de tarefas (SÁNCHEZ-CUBILLO et al., 2009). Variações de cálculos envolvendo as partes A e B, como por exemplo B-A e B:A, são comumente utilizadas como forma de se extrair resultados inerentes à função executiva, uma vez que o TMT B possui componentes adicionais de funcionamento executivo (MUIR et al., 2015).

As análises estatísticas revelaram resultados significativos para a avaliação da função executiva do grupo ETCC-fictícia. O mesmo obteve valores menores de escore Z no TMT B, evidenciando melhor desempenho com menor tempo de execução no período pós em relação ao pré-intervenção. Quanto ao parâmetro TMT B-A, também houve uma redução significativa nos valores deste parâmetro, provavelmente associada à redução no tempo de execução do TMT B, e consequentemente, indicando uma diferença menor entre os tempos de execução das partes B e A no período pós-intervenção do grupo ETCC-fictícia em relação ao pré-intervenção. Ademais, como o grupo ETCC-fictícia realizou uma estimulação cerebral simulada, os grupos apresentaram um perfil clínico semelhante e os parâmetros foram normalizados de acordo com a idade e o nível de escolaridade dos pacientes, não foram encontradas justificativas plausíveis para o melhor desempenho na execução do TMT B e para a menor diferença TMT B-A, no período pós-intervenção.

Já no grupo ETCC-real, a variação de cálculo TMT B:A demonstrou um aumento significativo dos valores de escore Z no período pós-intervenção. Este

resultado está provavelmente associado à redução significativa do tempo de execução do TMT A após a intervenção, enquanto para o TMT B não houve diferença significativa. No entanto, visto que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para estes parâmetros, não é possível chegar a uma conclusão quanto à eficácia da ETCC. Já para a memória de trabalho, não houve diferença de desempenho no teste Span de Dígitos, entre grupos e entre os momentos pré e pós-intervenção. Logo, acredita-se que a utilização de mais instrumentos de avaliação cognitiva, assim como a aplicação de mais sessões de ETCC, possam contribuir para uma investigação mais robusta da eficácia da ETCC em indivíduos com Covid-19.

Contudo a ETCC se mostrou uma técnica segura e tolerável nos indivíduos infectados com o SARS-Cov-2. De acordo com nosso conhecimento, a avaliação dos sinais vitais não é comumente relatada como medida de desfecho para segurança. Embora tenham ocorrido alterações estatísticas significativas em alguns sinais vitais, não houve distinção entre os dois grupos. Exceto para a saturação periférica de oxigênio, onde houve uma tendência de aumento no grupo ETCC-real após a intervenção. De acordo com o questionário aplicado, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao aparecimento de cada sintoma e a intensidade. Os eventos adversos mais comuns no grupo ETCC-fictícia foram cefaleia e sonolência, enquanto no grupo ETCC-real, o formigamento foi mais frequente. A maioria dos sintomas relatados obteve intensidade de leve a moderada. A segurança encontrada em nossos resultados corrobora com estudos prévios com uma sessão de aplicação da técnica e mesma intensidade e sítio de aplicação (RASOVSKY; WALTER DUNN; JONATHAN K. WYNN, 2018; SCHILLING; BOSSERT; KÖNIG, 2021). Ademais, nenhum indivíduo sofreu episódios de queda, transferência para UTI, intubação orotraqueal ou óbito após o período de uma hora de estimulação, e nenhum paciente desistiu do estudo.

Em conclusão, foi evidenciado em nosso estudo que a ETCC não promoveu melhora na função executiva e melhora de trabalho dos pacientes com Covid-19. Possíveis limitações quanto à quantidade reduzida de testes utilizados e o uso de uma única sessão aplicada podem justificar os resultados encontrados. Contudo, o protocolo executado nos pacientes internados se mostrou seguro e tolerável. Portanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia da ETCC na

cognição de pacientes acometidos pela Covid-19, inclusive estudos futuros com sessões repetidas avaliadas através de uma diversidade maior de testes neuropsicológicos podem garantir resultados mais robustos.

5.3 Considerações sobre o manuscrito

O presente manuscrito se propôs avaliar a segurança de uma única sessão de ETCC em 60 indivíduos com Covid-19. Apesar da adição do grupo ETCC-AMS, além dos grupos ETCC-CPFDL e ETCC-fictícia a distribuição da maioria dados clínicos se manteve homogênea entre os grupos, com exceção do uso de medicamentos anti-inflamatórios, que foi maior no grupo ETCC-AMS. O nível de severidade da Covid-19 se manteve moderada para os grupos avaliados. Hipertensão e diabetes permaneceram como as comorbidades mais frequentes nos três grupos. Quando considerado os três grupos, a análise estatística evidenciou aumento da temperatura corporal e redução da frequência cardíaca após a intervenção para todos os grupos, sem diferença estatística quanto a mudanças na SpO2 e FR. Ademais, os valores médios dos sinais vitais também não extrapolaram àqueles tidos como parâmetros de normalidade, não havendo exclusão de nenhum indivíduo.

Quanto ao Questionário de eventos adversos, o relato de formigamento se manteve mais frequente nos grupos de estimulação real, ETCC-CPDLE e ETCC-AMS, e a sonolência e cefaleia no grupo ETCC-fictícia. A intensidade dos sintomas também variou de leve a moderada. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência e intensidade dos sinais e sintomas apresentados. 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.

Com base em nossos resultados, a ETCC demonstrou ser uma técnica segura e viável para pacientes com Covid-19, além de uma terapia custo-efetiva. Ressaltamos que sua aplicação deve ser feita por profissionais treinados e que tenham conhecimento sobre os parâmetros de estimulação seguros e os possíveis efeitos adversos da técnica, a fim de oferecer maiores níveis de segurança durante sua aplicação. Incentivamos também o uso de instrumentos de avaliação

padronizados, pois a heterogeneidade das medidas de avaliação, juntamente com protocolos de estimulação diversificados, dificultam a identificação de resultados mais robustos quanto à segurança da ETCC em indivíduos infectados pelo SARS-Cov-2. Além disso, pelo fato de a Covid-19 ser uma doença multissistêmica com amplo espectro de sintomas e gravidade, sugerimos que a análise dos sinais vitais seja considerada pré e pós-intervenção e que o ambiente de tratamento tenha recursos materiais suficientes para esterilização, e prevenção da contaminação e disseminação do vírus.

Outro aspecto a ser destacado é que nosso protocolo de estudo utilizou duas áreas cerebrais para aplicação da ETCC, sem efeitos adversos relevantes em nenhuma delas. No entanto, sugerimos investigar a segurança da ETCC em outros locais de aplicação. Além disso, também sugerimos investigar seus efeitos a longo prazo em pacientes com Covid-19, uma vez que este estudo teve como objetivo avaliar apenas a segurança de uma única sessão de estimulação cerebral, sem período de acompanhamento, sendo uma limitação do presente. Além disso, estudos futuros podem contribuir para avaliar a segurança da corrente em pacientes na fase pós-hospitalar ou naqueles que possivelmente apresentarão persistência dos sintomas por semanas ou meses após a infecção por SARS-Cov-2 e desenvolverão a COVID longa.

6 Referências

ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1); GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS; E6(R2). **ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline.** Disponível em: <<https://ichgcp.net/pt/news/home>>. Acesso em: 18 mar. 2021.

ALAPARTHI, G. K. et al. Effectiveness, Safety, and Barriers to Early Mobilization in the Intensive Care Unit. **Critical Care Research and Practice**, v. 2020, p. 7840743, 2020.

ALEMANNO, F. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **PloS One**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ALMERIA, M. et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 9, p. 100163, dez. 2020.

ALONSO-LANA, S. et al. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, 26 out. 2020.

ALONZO, A. et al. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 252, p. 475–483, 1 jun. 2019.

ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 9, p. 1774–1809, set. 2017.

ARBUTHNOTT, K.; FRANK, J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 22, n. 4, p. 518–528, ago. 2000.

ARDILA, A.; LAHIRI, D. Executive dysfunction in COVID-19 patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 5, p. 1377–1378, 2020.

ATKINSON, T. M. et al. Using versions of the trail making test as alternate forms. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 25, n. 7, p. 1193–1206, out. 2011.

AU, J. et al. Enhancing Working Memory Training with Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 28, n. 9, p. 1419–1432, set. 2016.

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.

BARTELS, C. et al. Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. **BMC Neuroscience**, v. 11, p. 118, 16 set. 2010.

BASHIR, S. et al. Cognitive function assessment during 2 mA transcranial direct current stimulation in DLPFC in healthy volunteers. **Physiological Reports**, v. 7, n. 20, p. e14264, out. 2019.

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.

BELL, M. L. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. **PLoS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0254347, 4 ago. 2021.

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, dez. 2012.

BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641–661, out. 2016.

BIKSON, M. et al. Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. **Brain stimulation**, v. 13, n. 4, p. 1124–1149, ago. 2020.

BLITSHTEYN, S.; WHITELOW, S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. **Immunologic Research**, v. 69, n. 2, p. 205–211, abr. 2021.

BOPP, K. L.; VERHAEGHEN, P. Aging and n-Back Performance: A Meta-Analysis. **The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 75, n. 2, p. 229–240, 14 jan. 2020.

BORGES, H. et al. Updated Technique for Reliable, Easy, and Tolerated Transcranial Electrical Stimulation Including Transcranial Direct Current Stimulation. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n. 155, 3 jan. 2020.

BROSNAN, M. B. et al. Prefrontal Modulation of Visual Processing and Sustained Attention in Aging, a tDCS-EEG Coregistration Approach. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 30, n. 11, p. 1630–1645, nov. 2018.

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.

BYEON, H. Combined Effects of tDCS and Language/Cognitive Intervention on the Naming of Dementia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Iranian Journal of Public Health**, v. 49, n. 5, p. 822–829, maio 2020.

CAI, M. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive Function in Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 33, n. 2, p. 170–178, jun. 2019.

CALAMIA, M.; MARKON, K.; TRANEL, D. Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 26, n. 4, p. 543–570, 2012.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 11 ago. 2020.

CHAI, W. J.; ABD HAMID, A. I.; ABDULLAH, J. M. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. **Frontiers in Psychology**, v. 9, 27 mar. 2018.

CHATRIAN, G. E.; LETTICH, E.; NELSON, P. L. Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. **American Journal of EEG Technology**, v. 25, n. 2, p. 83–92, 1 jun. 1985.

CHEN, R. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 20 jan. 2021.

CHEN, X. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. **Journal of Neurology**, p. 1–11, 20 jul. 2020.

CHHATBAR et al. **Safety and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation to Stroke Patients – A Phase I Current Escalation Study**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411981/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

CIULLO, V. et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, p. 1073858420936167, 9 jul. 2020.

CLELAND, B. T. et al. Feasibility and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in an Outpatient Rehabilitation Setting After Stroke. **Brain Sciences**, v. 10, n. 10, p. 719, 9 out. 2020.

COLLANTES, M. E. V. 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**, p. 1–11, 2020.

CRIMINGER, C. et al. Transcranial direct current stimulation plus concurrent activity may influence task prioritization during walking in people with Parkinson's disease – initial findings. **Research and Reviews in Parkinsonism**, v. 8, p. 25–32, 25 maio 2018.

CURCI, C. et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in postintensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 57, n. 3, p. 443–450, jun. 2021.

DA SILVA, D. C. L. et al. Effects of Acute Transcranial Direct Current Stimulation on Gait Kinematics of Individuals With Parkinson Disease. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, v. 34, n. 4, p. 262–268, dez. 2018.

DA SILVA, F. T. G. et al. Transcranial direct current stimulation in individuals with spinal cord injury: Assessment of autonomic nervous system activity. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 35, n. 2, p. 159–169, 2017.

DAGAN, M. et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 4, p. 642–646, abr. 2018.

DEDONCKER, J. et al. 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 Stimulation**, v. 9, n. 4, p. 501–517, ago. 2016a.

DEDONCKER, J. et al. 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 Stimulation**, v. 9, n. 4, p. 501–517, ago. 2016b.

DENKE, C. et al. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. **The Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 6, p. 2265–2283, jun. 2018.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 135–168, 2013.

DUBREUIL-VALL, L. et al. tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 6, p. 1456–1463, dez. 2019.

DUGGAN, M. C. et al. Executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: results from the BRAIN-ICU Investigation. **Journal of critical care**, v. 37, p. 72–79, fev. 2017.

DUMONT, R.; WILLIS, J. O. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition. **Encyclopedia of Special Education**, p. 2129–2130, 2008.

DUNDAS, J. E.; THICKBROOM, G. W.; MASTAGLIA, F. L. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 5, p. 1166–1170, maio 2007.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, p. CD009645, 11 nov. 2020.

FEHRING, D. J. et al. Interaction of task-related learning and transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in modulating executive functions. **Neuropsychologia**, v. 131, p. 148–159, ago. 2019.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. The number of symptoms at the acute COVID-19 phase is associated with anxiety and depressive long-term post-COVID symptoms: A multicenter study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 150, p. 110625, nov. 2021.

FISHER, G. G. et al. Cognitive functioning, aging, and work: A review and recommendations for research and practice. **Journal of Occupational Health Psychology**, v. 22, n. 3, p. 314–336, jul. 2017.

FLORES-SILVA, F. D. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0247433, 8 abr. 2021.

FRANK, E. et al. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 3, n. 1, p. 58–59, jan. 2010.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 845–850, abr. 2006.

GARRIGUES, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 6, p. e4–e6, dez. 2020.

GOMES, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, n. 2, p. 187–195, 2019.

GOODMAN, B. P. et al. COVID-19 Dysautonomia. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 624968, 13 abr. 2021.

GOODWILL, A. M. et al. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 14840, 1 nov. 2017.

GUAN, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 14 maio 2020.

HAMPSON, E. Estrogens, Aging, and Working Memory. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 12, 2018.

HANLEY, C. J.; TALES, A. Anodal tDCS improves attentional control in older adults. **Experimental Gerontology**, v. 115, p. 88–95, jan. 2019.

HARAPAN, H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 5, p. 667–673, 1 maio 2020.

- HEMING, M. et al. Neurological Manifestations of COVID-19 Feature T Cell Exhaustion and Dedifferentiated Monocytes in Cerebrospinal Fluid. **Immunity**, v. 54, n. 1, p. 164–175.e6, 12 jan. 2021.
- HILL, A. R.; SPENCER-SEGAL, J. L. Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. **Endocrinology**, v. 162, n. 3, 6 jan. 2021.
- HILL, A. T.; FITZGERALD, P. B.; HOY, K. E. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 197–208, abr. 2016.
- HILLARY, F. G. et al. Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease. **Human Brain Mapping**, v. 27, n. 11, p. 837–847, 30 jan. 2006.
- HOLCZER, A. et al. Non-invasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment-A State-of-the-Art Review on Methodological Characteristics and Stimulation Parameters. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, p. 179, 2020.
- HORVATH, J. C.; FORTE, J. D.; CARTER, O. Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 535–550, jun. 2015.
- HSU, W.-Y. et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 8, p. 2348–2359, ago. 2015.
- HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 2021.
- 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.
- JABERZADEH, S. et al. Anodal Transcranial Pulsed Current Stimulation: The Effects of Pulse Duration on Corticospinal Excitability. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0131779, 15 jul. 2015.
- JACKSON, J. C. et al. Long-term Cognitive and Psychological Outcomes in the Awakening and Breathing Controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 2, p. 183–191, 15 jul. 2010.
- JACKSON, J. C.; MITCHELL, N.; HOPKINS, R. O. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 91–104, mar. 2015.
- JACOBS, L. G. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PloS One**, v. 15, n. 12, p. e0243882, 2020.

JAYWANT, A. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, 15 fev. 2021.

JEON, D.-W. et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: A double-blind 12-week study. **Schizophrenia Research**, v. 197, p. 378–385, jul. 2018.

KHADKA, N. et al. Adaptive current tDCS up to 4 mA. **Brain stimulation**, v. 13, n. 1, p. 69–79, 2020.

KIM, J.-E. et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. **Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)**, v. 13, n. 3, p. 227–233, jul. 2017.

KIROVA, A.-M.; BAYS, R. B.; LAGALWAR, S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 748212, 2015.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement**, v. 52, p. 3–6, 1999.

LATTARI, E. et al. Acute effects of single dose transcranial direct current stimulation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 13, n. 12, p. e0209513, 2018.

LAWRENCE, B. J. et al. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 31, n. 7, p. 597–608, jul. 2017.

LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 110, p. 768–772, nov. 1964.

MANCUSO, L. E. et al. Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 28, n. 8, p. 1063–1089, ago. 2016.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 1–9, jun. 2020.

MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 594–600, out. 2020.

MCCLINTOCK, S. M. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 3, p. 261–272, mar. 2020a.

- MCCLINTOCK, S. M. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 3, p. 261–272, mar. 2020b.
- MÉNDEZ, R. et al. Short-term Neuropsychiatric Outcomes and Quality of Life in COVID-19 Survivors. **Journal of Internal Medicine**, 3 fev. 2021.
- MIKKELSEN, M. E. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 12, p. 1307–1315, 15 jun. 2012.
- MORENO, M. L. et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. **Neuroscience Letters**, v. 591, p. 126–131, 30 mar. 2015.
- MUIR, R. T. et al. The Trail Making Test elucidates neural substrates of specific post-stroke executive dysfunctions. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 46, n. 10, p. 2755–2761, out. 2015.
- NARITA, Z. et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 216, p. 367–373, fev. 2020.
- NASCIMENTO, E. **Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto Brasileiro**. Brasília: Universidade de Brasília, 2000.
- NIKOLIN, S. et al. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. e0181833, 2017.
- 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.
- NUWER, M. R. et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 106, n. 3, p. 259–261, mar. 1998.
- OLIVEIRA, R. S. DE et al. Learning effect of computerized cognitive tests in older adults. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 2, p. 149–153, jun. 2014.
- OREJA-GUEVARA, C. et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 4 jun. 2019.

ORGANIZATION, W. H. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. 2020.

ORLOV, N. D. et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 3, p. 560–566, jun. 2017.

PALM, U. 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**, v. 7, n. 5, p. 762–764, 1 set. 2014.

PANERI, B. et al. Tolerability of Repeated Application of Transcranial Electrical Stimulation with Limited Outputs to Healthy Subjects. **Brain stimulation**, v. 9, n. 5, p. 740–754, 2016.

PAPAZOVA, I. et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. **Schizophrenia Research**, v. 202, p. 203–209, dez. 2018.

PETRAGLIA, F. et al. Rehabilitative treatment of patients with COVID-19 infection: the P.A.R.M.A. evidence based clinical practice protocol. **Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. 4, p. e2020169, 10 nov. 2020.

PH.D, D. A. C. E. Strauss, E. M. S. Sherman, & O. Spreen, A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. **Applied Neuropsychology**, v. 14, n. 1, p. 62–63, 6 abr. 2007.

PIQUET, V. et al. Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 102, n. 6, p. 1067–1074, jun. 2021.

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

RABIN, L. A.; BARR, W. B.; BURTON, L. A. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. **Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 20, n. 1, p. 33–65, jan. 2005.

RAMAN, B. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. **EClinicalMedicine**, v. 31, p. 100683, jan. 2021.

RAMARAJU, S.; ROULA, M. A.; MCCARTHY, P. W. Transcranial direct current stimulation and working memory: Comparison of effect on learning shapes and English letters. **PloS One**, v. 15, n. 7, p. e0222688, 2020.

RASSOVSKY; WALTER DUNN; JONATHAN K. WYNN. **Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of**

neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937783/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

RASSOVSKY, Y. et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. **PloS One**, v. 13, n. 5, p. e0197023, 2018.

REDFEARN, J. W. T.; LIPPOLD, O. C. J.; COSTAIN, R. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. **The British Journal of Psychiatry**, v. 110, n. 469, p. 773–785, nov. 1964.

REES, E. M. et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. **BMC medicine**, v. 18, n. 1, p. 270, 3 set. 2020.

REITAN, R. M.; WOLFSON, D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. **Neuropsychology Review**, v. 4, n. 3, p. 161–198, set. 1994.

RITCHIE, K.; CHAN, D.; WATERMEYER, T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? **Brain Communications**, 28 maio 2020.

ROGERS, J. P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet. Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611–627, jul. 2020.

SAMPAIO-JUNIOR, B. et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 158–166, 1 fev. 2018.

SÁNCHEZ-CUBILLO, I. et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 15, n. 3, p. 438–450, maio 2009.

SCHARFEN, J.; JANSEN, K.; HOLLING, H. Retest effects in working memory capacity tests: A meta-analysis. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 25, n. 6, p. 2175–2199, dez. 2018.

SCHARFEN, J.; PETERS, J. M.; HOLLING, H. Retest effects in cognitive ability tests: A meta-analysis. **Intelligence**, v. 67, p. 44–66, mar. 2018.

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.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284793/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

SCHWIPPEL, T. et al. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1339–1350, dez. 2018a.

SCHWIPPEL, T. et al. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1339–1350, dez. 2018b.

SHEEHY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. **JMIR public health and surveillance**, v. 6, n. 2, p. e19462, 08 2020.

SILVA, A. F. et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 135, 9 mar. 2017.

SLOAN, N. P. et al. Non-Invasive Brain Stimulation Does Not Improve Working Memory in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Neuropsychology Review**, v. 31, n. 1, p. 115–138, mar. 2021.

SOHN, M. K.; JEE, S. J.; KIM, Y. W. Effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and lower extremity strength in hemiplegic stroke patients. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 37, n. 6, p. 759–765, dez. 2013.

SOLOMON, I. H. et al. Neuropathological Features of Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, 12 jun. 2020.

SOTNIKOVA, A. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Brain Topography**, v. 30, n. 5, p. 656–672, set. 2017.

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.

STASI, C. et al. Treatment for COVID-19: An overview. **European Journal of Pharmacology**, v. 889, p. 173644, 15 dez. 2020.

SUMMERS, J. J.; KANG, N.; CAURAUGH, J. H. Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 25, p. 42–54, jan. 2016.

TANGCHAROENSATHIEN, V.; MILLS, A.; PALU, T. Accelerating health equity: the key role of universal health coverage in the Sustainable Development Goals. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 101, 29 abr. 2015.

THAI, M. L.; ANDREASSEN, A. K.; BLIKSTED, V. A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. **Psychiatry Research**, v. 272, p. 230–236, fev. 2019.

THOMAS, P. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. **Journal of Physiotherapy**, v. 66, n. 2, p. 73–82, abr. 2020.

TIPPING, C. J. et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 171–183, fev. 2017.

TOMBAUGH, T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 19, n. 2, p. 203–214, mar. 2004.

TSAI, L.-K.; HSIEH, S.-T.; CHANG, Y.-C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 14, n. 3, p. 113–119, set. 2005.

TURI, Z. et al. When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 460–467, jun. 2014.

VAN PAASSEN, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, 14 dez. 2020.

WAGNER, S. et al. Reliability of Three Alternate Forms of the Trail Making Tests A and B. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 26, n. 4, p. 314–321, 1 jun. 2011.

WANG, J. et al. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimulation**, v. 8, n. 1, p. 165–166, fev. 2015.

WIERTZ, C. M. H. et al. COVID-19: patient characteristics in the first phase of post-intensive care rehabilitation. **Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation**, 4 fev. 2021.

WOO, M. S. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. **Brain Communications**, v. 2, n. 2, p. fcaa205, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

WU, N. et al. Incremental Costs Associated with Length of Hospitalization Due to Viral Pneumonia: Impact of Intensive Care and Economic Implications of Reducing the Length of Stay in the Era of COVID-19. **ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR**, v. 12, p. 723–731, 2 dez. 2020.

XU, Y. et al. The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Neuroscience**, v. 20, 3 jan. 2019.

YAN, R.-B. et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 15, n. 6, p. e0233903, 2020.

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.

ZANG, K. et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. **Nursing in Critical Care**, v. 25, n. 6, p. 360–367, nov. 2020.

ZHANG, W. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Versus Electroacupuncture on Working Memory in Healthy Subjects. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 6, p. 637–642, jun. 2019a.

ZHANG, W. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Versus Electroacupuncture on Working Memory in Healthy Subjects. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 6, p. 637–642, jun. 2019b.

ZHOU, D. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multiscale complexity of dual-task postural control in older adults. **Experimental Brain Research**, v. 233, n. 8, p. 2401–2409, ago. 2015.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

ZIFKO, U. et al. Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 425, p. 117438, 15 jun. 2021.

ZIMMERMANN, N. et al. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 9, p. 120–127, jun. 2015.

ZIMMERMANN, N. et al. Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 39, n. 3, p. 188–195, set. 2017.

ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA neurology**, v. 77, n. 8, p. 1018–1027, 1 ago. 2020.

Apêndice 1– 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-CoV 2, 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

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

relacionados à 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

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

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.

Critérios 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, consequente 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 _____.

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

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 – Termo de autorização do uso de imagem

Eu, _____, nacionalidade _____, menor de idade, neste ato devidamente representado por seu (sua) (responsável legal), _____, nacionalidade _____, estado civil _____, portador da Cédula de identidade RG nº _____, inscrito no CPF/MF sob nº _____, residente à Av/Rua _____, nº. _____, município _____ do Rio de Janeiro _____/Rio de Janeiro, AUTORIZO o uso de minha imagem em todo e qualquer material entre fotos, vídeos e documentos, para ser utilizada em material didático e científico decorrente do projeto TÍTULO DO PROJETO. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional e no exterior, das seguintes formas: folder de apresentação; artigos científicos em revistas e jornais especializados; aulas em cursos de capacitação; cartazes informativos; palestras em encontros científicos; banners de congressos; mídia eletrônica (painéis, vídeos, televisão, cinema, programa para rádio, entre outros), desde que estejam relacionados com a divulgação do projeto e dos achados da pesquisa. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro, e assino a presente autorização em 2 vias de igual teor e forma. **Declaro que entendi os objetivos e benefícios do uso das imagens da pesquisa e autorizo o uso nas formas acima descritas, para divulgação do projeto e dos achados da pesquisa.**

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do participante

_____ Data: ____/____/____
Nome do pesquisador

Apêndice 4 – Declaração de Instituição Coparticipante

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Declaro estar ciente da coparticipação na pesquisa com o título TÍTULO CIENTÍFICO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. O projeto será realizado em parceria com o(a) INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE.

Pesquisador Principal: NOME DO CANDIDATO (PESQUISADOR PRINCIPAL)

CPF: _____

Telefone: _____

E-mail: _____

Assinatura: _____

Instituição Proponente: Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM

Grande Área de Conhecimento (CNPq): Área 4: Ciências da Saúde

Área predominante: 4.08.00.00-8: Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Propósito Principal do Estudo: Clínico

Instituição Coparticipante: _____

Nome do contato: _____

Assinatura: _____

Anexo 1 – Escala de Coma de Glasgow

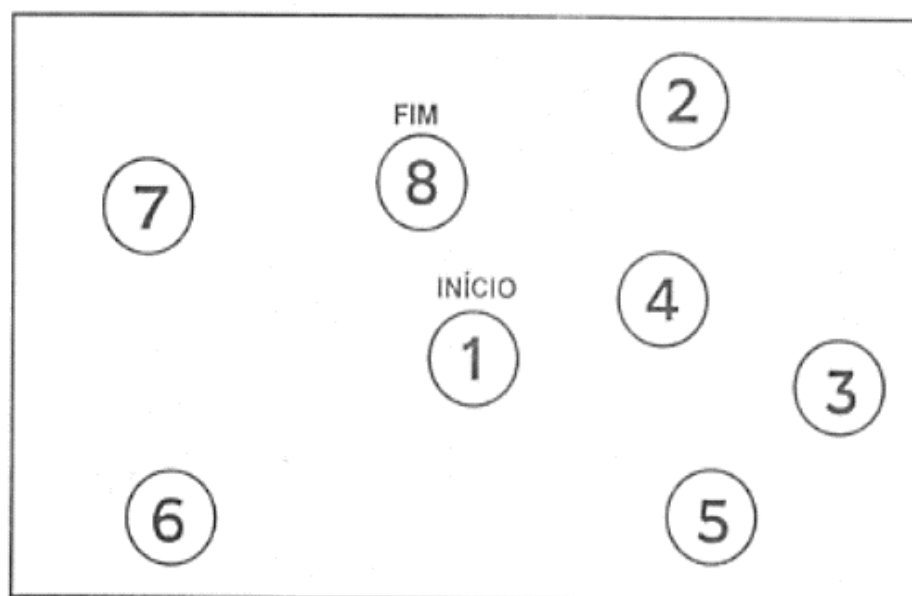
Variáveis		Escore
Abertura Ocular	Espontânea	4
	À voz	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Obedece a comandos	6
	Localiza dor	5
	Movimento de retirada	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
Total		

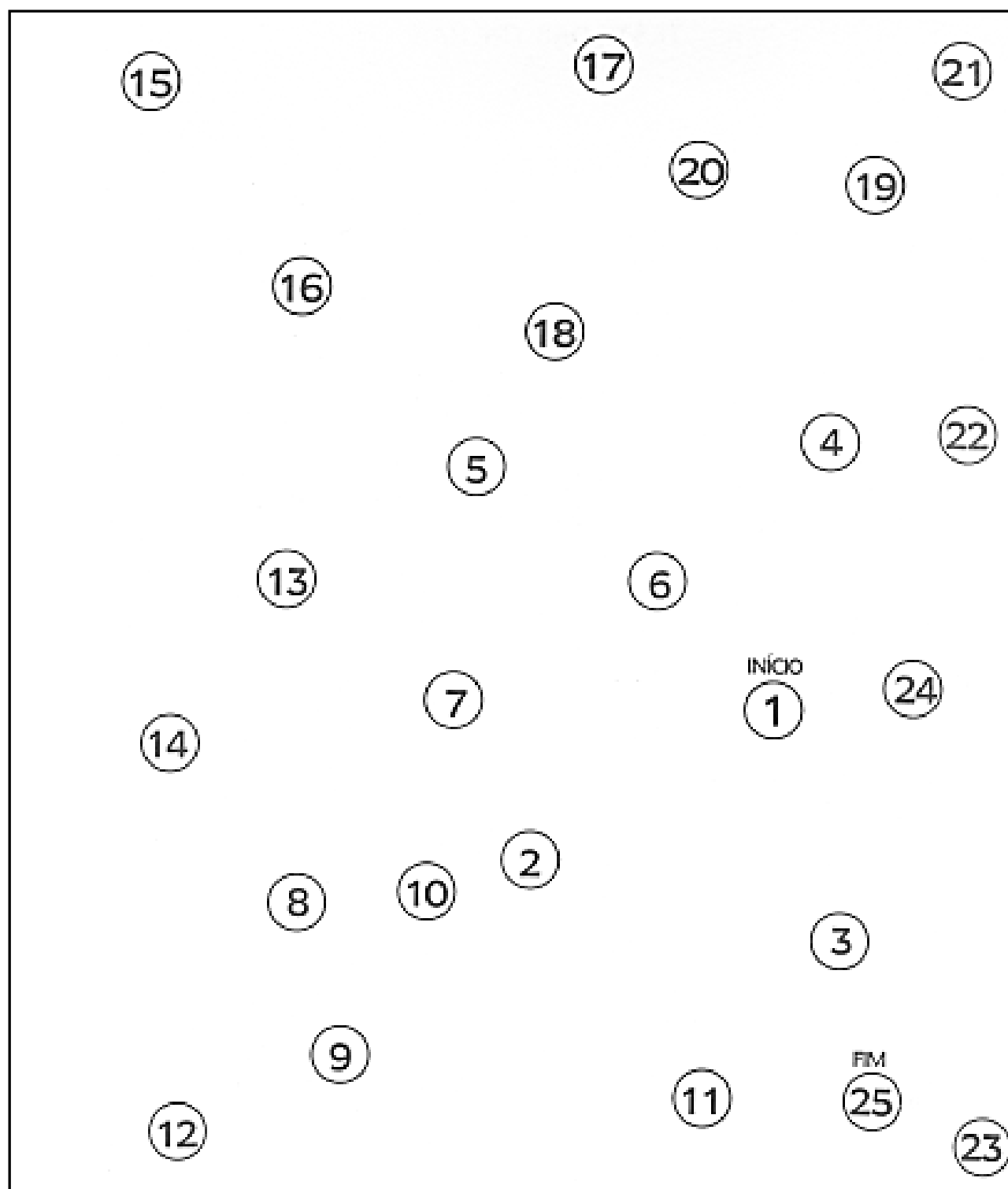
Anexo 2 – Teste de trilhas

ETAPA I: PRÉ-INTERVENÇÃO

TESTE DE TRILHAS - PARTE A

EXEMPLO



ETAPA I: PRÉ-INTERVENÇÃO**TESTE DE TRILHAS - PARTE A**

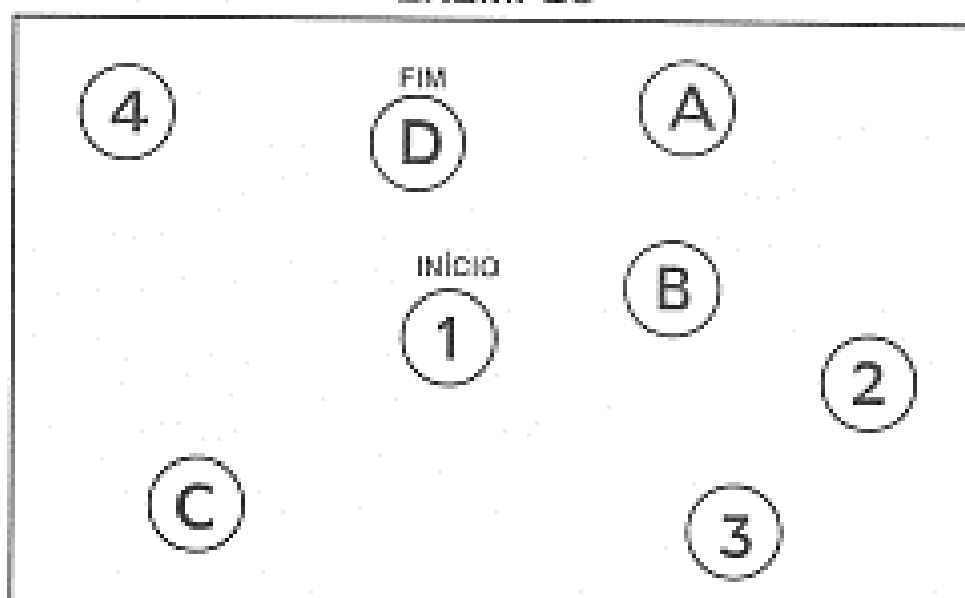
Tempo: _____ segundos

Número de erros: _____

ETAPA I: PRÉ-INTERVENÇÃO

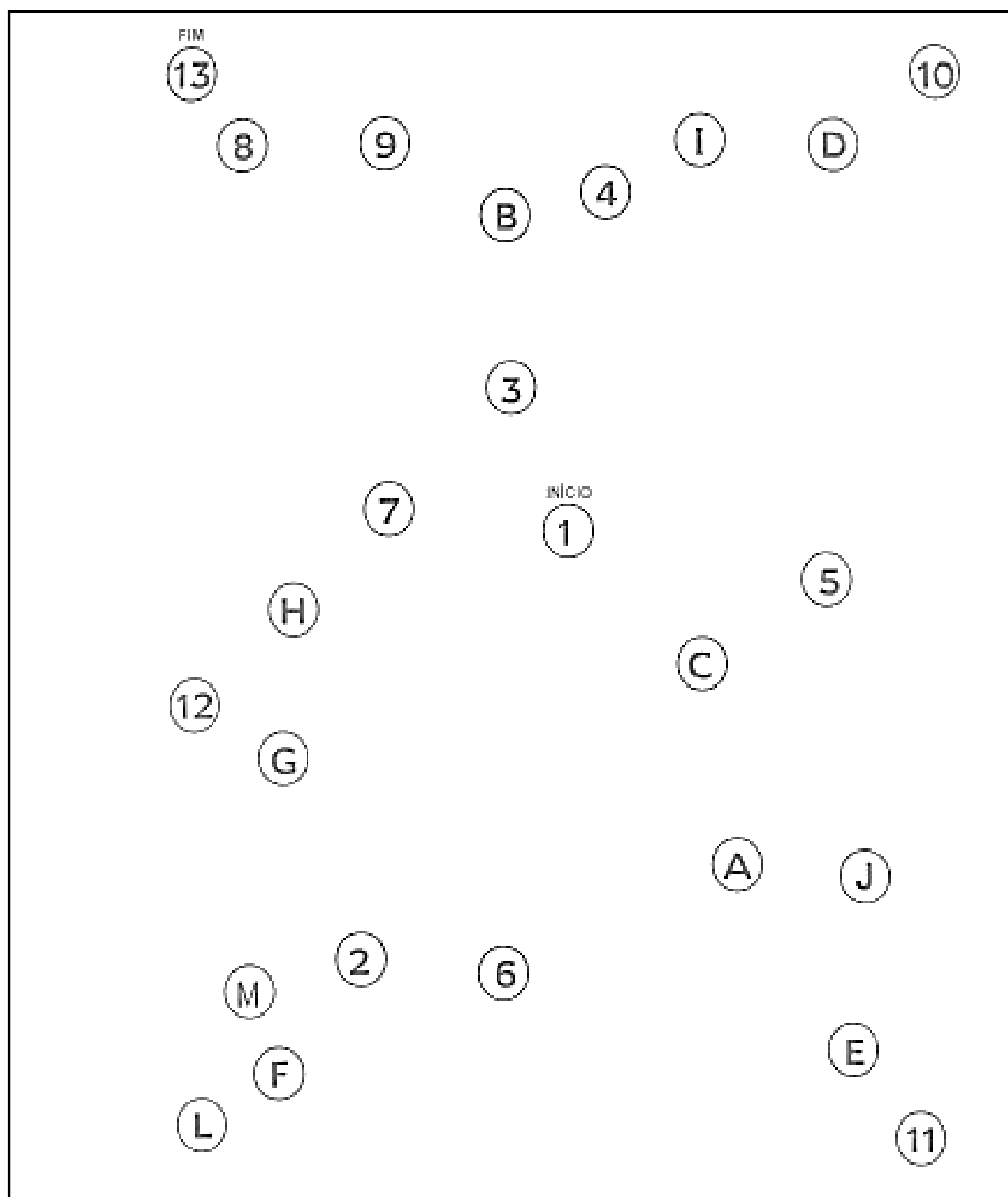
TESTE DE TRILHAS - PARTE B

EXEMPLO



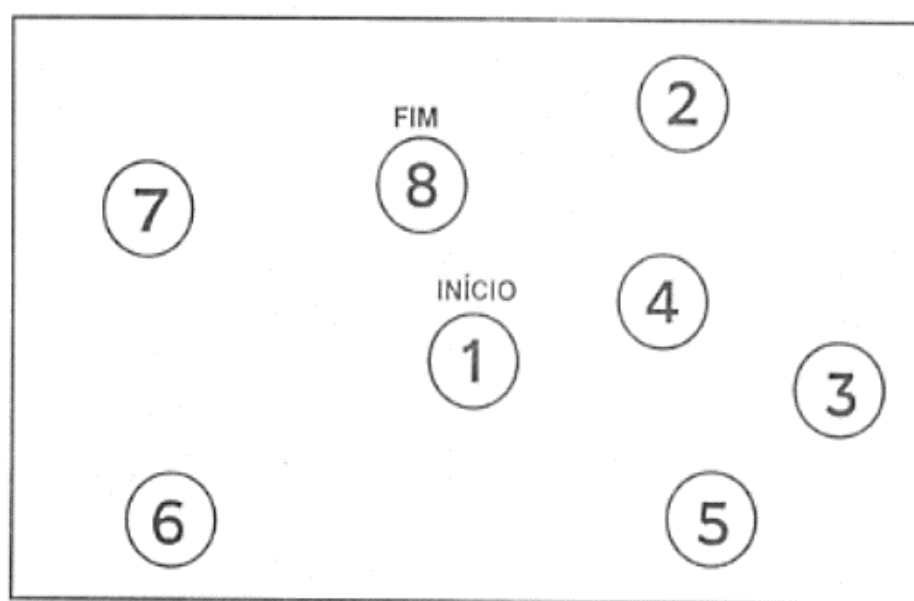
ETAPA I: PRÉ-INTERVENÇÃO

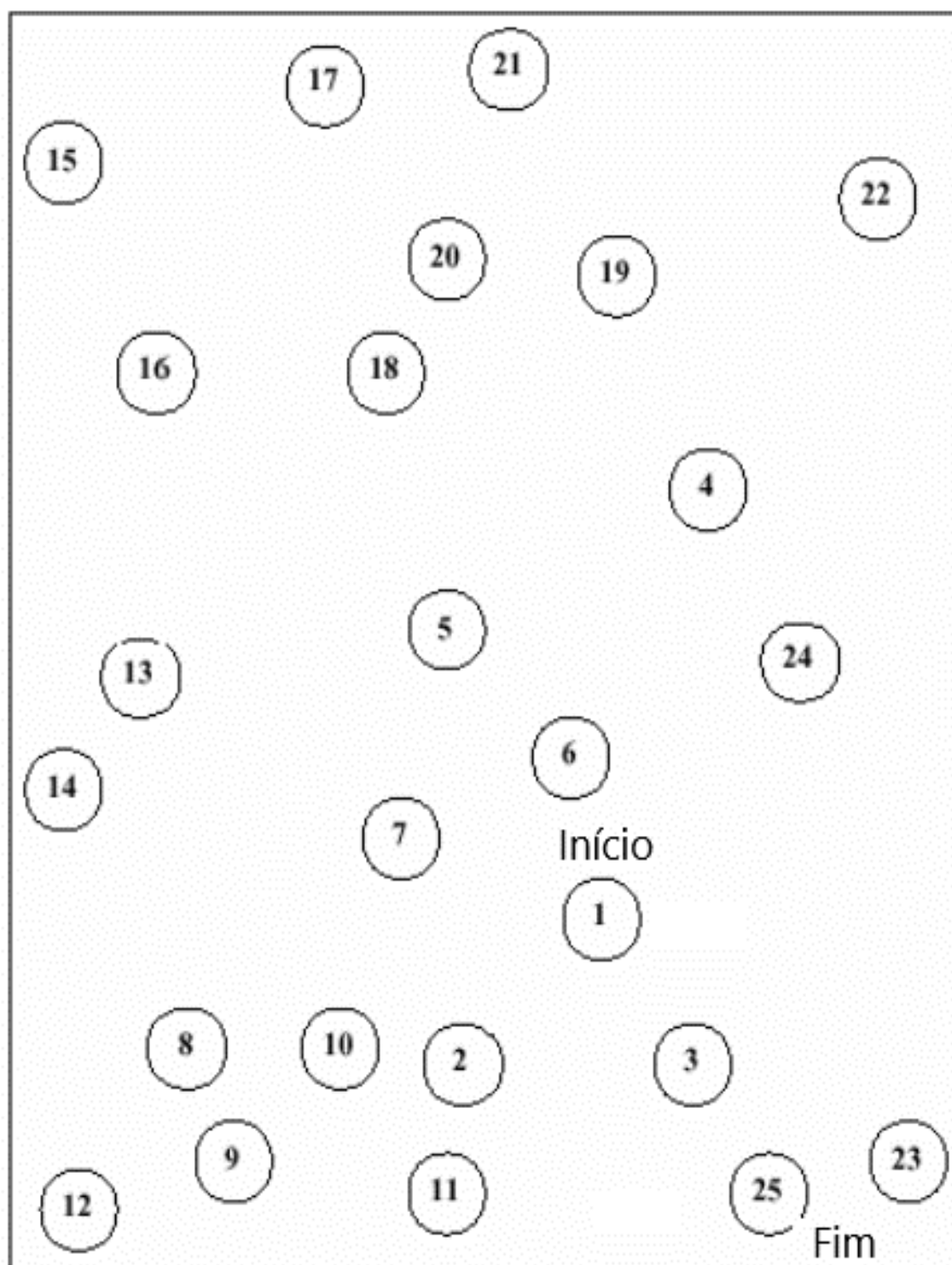
TESTE DE TRILHAS - PARTE B



Tempo: _____ segundos

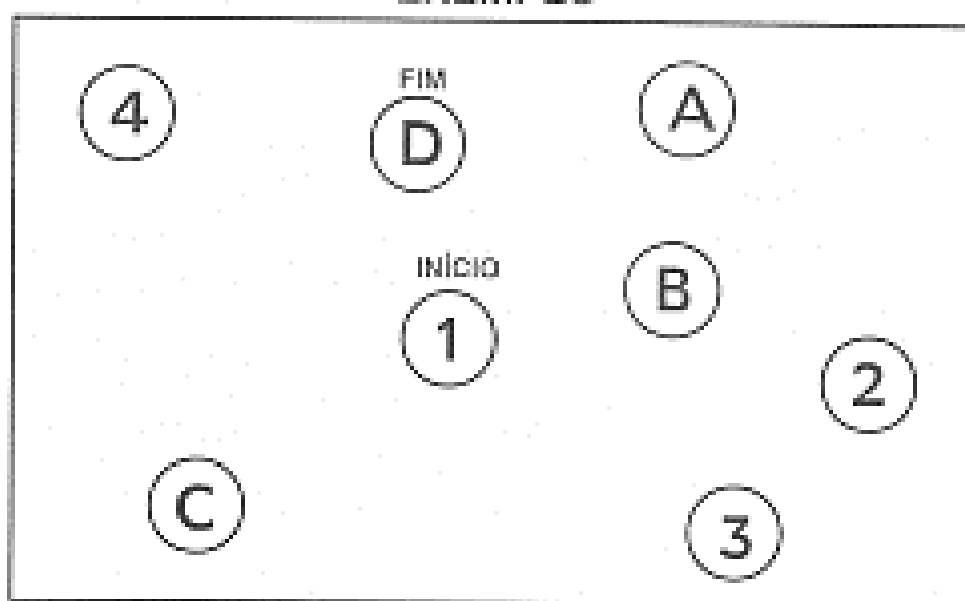
Número de erros: _____

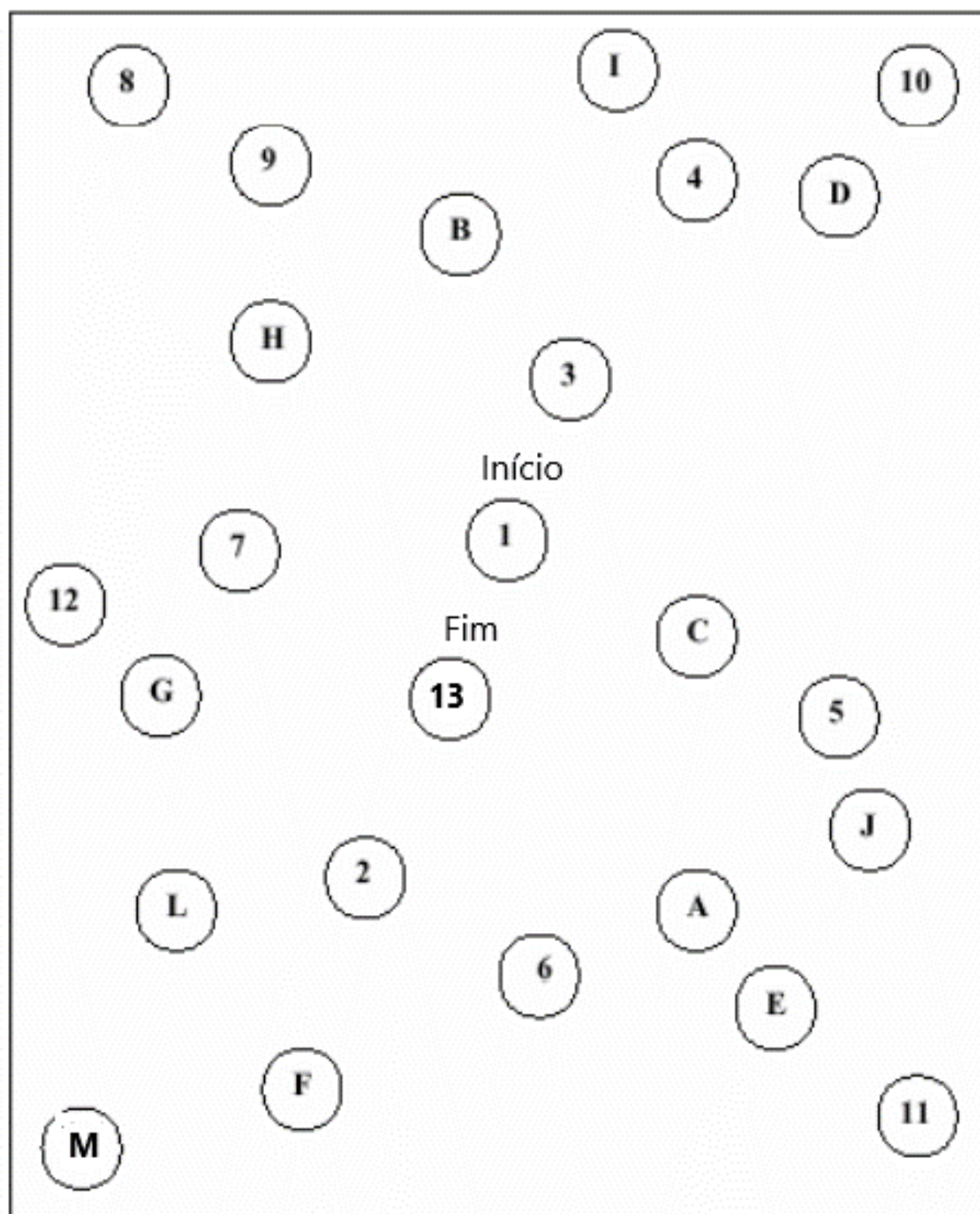
ETAPA II: PÓS-INTERVENÇÃO**TESTE DE TRILHAS - PARTE A****EXEMPLO**

ETAPA II: PÓS-INTERVENÇÃO**TESTE DE TRILHAS - PARTE A**

Tempo: _____ segundos

Número de erros: _____

ETAPA II: PÓS-INTERVENÇÃO**TESTE DE TRILHAS - PARTE B****EXEMPLO**

ETAPA II: PÓS-INTERVENÇÃO**TESTE DE TRILHAS - PARTE B**

Tempo: _____ segundos

Número de erros: _____

Anexo 3 – Span de Dígitos

PRÉ- INTERVENÇÃO / ORDEM DIRETA		
Item		Sequências
1	a	1 – 7
	b	6 – 3
2	a	7 – 4 – 9
	b	1 – 7 – 4
3	a	8 – 5 – 2 – 1
	b	5 – 2 – 9 – 7
4	a	2 – 9 – 6 – 8 – 3
	b	6 – 3 – 8 – 5 – 1
5	a	5 – 7 – 1 – 9 – 4 – 6
	b	2 – 9 – 4 – 7 – 3 – 8
6	a	8 – 1 – 5 – 9 – 3 – 6 – 2
	b	4 – 1 – 9 – 2 – 7 – 5 – 1
7	a	3 – 9 – 8 – 2 – 5 – 1 – 4 – 7
	b	8 – 5 – 3 – 9 – 1 – 6 – 2 – 7
8	a	7 – 2 – 8 – 5 – 4 – 6 – 7 – 3 – 9
	b	2 – 1 – 9 – 7 – 3 – 5 – 8 – 4 – 6

PRÉ- INTERVENÇÃO / ORDEM INVERSA		
Item		Sequências
1	a	2 – 4
	b	5 – 7
2	a	6 – 2 – 9
	b	4 – 1 – 5
3	a	3 – 2 – 7 – 9
	b	4 – 9 – 6 – 8
4	a	1 – 5 – 2 – 8 – 6
	b	6 – 1 – 8 – 4 – 3
5	a	5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8
	b	7 – 2 – 4 – 8 – 5 – 6
6	a	8 – 1 – 2 – 9 – 3 – 6 – 5
	b	4 – 7 – 3 – 9 – 1 – 2 – 8
7	a	9 – 4 – 3 – 7 – 6 – 2 – 5 – 8
	b	7 – 2 – 8 – 1 – 9 – 6 – 5 – 3

PÓS- INTERVENÇÃO / ORDEM DIRETA		
Item		Sequências
1	a	2 – 4
	b	5 – 7
2	a	6 – 2 – 9
	b	4 – 1 – 5
3	a	3 – 2 – 7 – 9
	b	4 – 9 – 6 – 8
4	a	1 – 5 – 2 – 8 – 6
	b	6 – 1 – 8 – 4 – 3
5	a	5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8
	b	7 – 2 – 4 – 8 – 5 – 6
6	a	8 – 1 – 2 – 9 – 3 – 6 – 5
	b	4 – 7 – 3 – 9 – 1 – 2 – 8
7	a	9 – 4 – 3 – 7 – 6 – 2 – 5 – 8
	b	7 – 2 – 8 – 1 – 9 – 6 – 5 – 3
8	a	7 – 2 – 8 – 5 – 4 – 6 – 7 – 3 – 9
	b	2 – 1 – 9 – 7 – 3 – 5 – 8 – 4 – 6

POS- INTERVENÇÃO / ORDEM INVERSA		
Item		Sequências
1	a	1 – 7
	b	6 – 3
2	a	7 – 4 – 9
	b	1 – 7 – 4
3	a	8 – 5 – 2 – 1
	b	5 – 2 – 9 – 7
4	a	2 – 9 – 6 – 8 – 3
	b	6 – 3 – 8 – 5 – 1
5	a	5 – 7 – 1 – 9 – 4 – 6
	b	2 – 9 – 4 – 7 – 3 – 8
6	a	8 – 1 – 5 – 9 – 3 – 6 – 2
	b	4 – 1 – 9 – 2 – 7 – 5 – 1
7	a	3 – 9 – 8 – 2 – 5 – 1 – 4 – 7
	b	8 – 5 – 3 – 9 – 1 – 6 – 2 – 7

Anexo 4– Questionário sobre efeitos adversos da aplicação da ETCC (Adaptado de Brunoni *et al*, 2011)

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 a ETCC? (1, nenhum; 2 remoto; 3, possível; 4, provável; 5, definitivo)	Nota
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no couro cabeludo			
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