



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

PATRÍCIA LOPES FERREIRA DE LIMA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA
AO EXERCÍCIO AERÓBICO COMO ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DA FADIGA
E DA DOR NA COVID LONGA: um estudo de viabilidade**

Recife

2025

PATRÍCIA LOPES FERREIRA DE LIMA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA
AO EXERCÍCIO AERÓBICO COMO ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DA FADIGA
E DA DOR NA COVID LONGA: um estudo de viabilidade**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Fisioterapia. Área de concentração: Fisioterapia na Atenção à Saúde.

Orientador (a): Profa. Dra. Kátia Karina do Monte Silva Machado

Coorientador (a): Dra. Lívia Shirahige Gomes do Nascimento

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Lima, Patrícia Lopes Ferreira de.

Estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao exercício aeróbico como estratégia para o manejo da fadiga e da dor na COVID longa: um estudo de viabilidade / Patrícia Lopes Ferreira de Lima. - Recife, 2025.

118f.: il.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, 2025.

Orientação: Kátia Karina do Monte Silva Machado.

Coorientação: Livia Shirahige Gomes do Nascimento.

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua; 2. Neuromodulação; 3. Síndrome pós-COVID; 4. COVID longa; 5. Dor; 6. Fadiga. I. Machado, Kátia Karina do Monte Silva. II. Nascimento, Livia Shirahige Gomes do. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

PATRÍCIA LOPES FERREIRA DE LIMA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA
AO EXERCÍCIO AERÓBICO COMO ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DA FADIGA
E DA DOR NA COVID LONGA: um estudo de viabilidade**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia na Atenção à Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Andrea Tavares Dantas (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rodrigo Fragoso de Andrade
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Fuad Ahmad Hazime
Universidade Federal do Piauí

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação está associada a linha de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco intitulada como “Avaliação e intervenção nas condições neuromusculoesqueléticas”, vinculada ao projeto de pesquisa “Estudo da aplicação de estimulações cerebrais não-invasivas no desempenho motor de indivíduos saudáveis e na reabilitação motora de pacientes neurológicos” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da UFPE. Os estudos realizados nestes projeto de pesquisa têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes com disfunções neurológicas e (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia. A presente dissertação enquadra-se no segundo e terceiro tópicos, considerando que foi proposto analisar a viabilidade de um ensaio clínico randomizado utilizando a estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao exercício aeróbico em pacientes que apresentassem fadiga, dor ou ambos em decorrência da COVID longa.

A proposta do estudo surgiu pela necessidade de contribuir com o desenvolvimento e concretização de estratégias eficazes, não farmacológicas, que pudessem diminuir a fadiga e a dor de pacientes com COVID longa destacando a necessidade de explorar e aprimorar protocolos terapêuticos que combinem a estimulação transcraniana por corrente contínua com o exercício aeróbico.

A pesquisa foi conduzida ao longo de um período de um ano e sete meses no LANA em parceria com o grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Fábio Santos de Lira da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP - da Faculdade de Ciências e Tecnologia no Campus de Presidente Prudente. Os participantes da investigação foram pessoas acometidas com a COVID longa, que apresentavam sintomas persistentes de fadiga e dor. O tratamento experimental consistiu na combinação de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês transcranial direct current stimulation) e treino aeróbico em esteira

estacionária, realizado por duas semanas consecutivas. A proposta visou avaliar a viabilidade e os efeitos dessa abordagem terapêutica na condição clínica descrita anteriormente na intenção de promover melhora na qualidade de vida dos participantes.

Os dados obtidos com este estudo serão apresentados em formato de artigo original, atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Fisioterapia da UFPE.

Pode-se citar como contribuições da presente dissertação: (i) a elaboração de um artigo original intitulado **“Transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise as a strategy for managing fatigue and pain in long covid: a feasibility study”**, submetido ao The Journal of Pain (qualis A1 para a área 21 da CAPES, fator de impacto: 4, percentil SCOPUS: 84%) (ANEXO A); (ii) Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) da Universidade Federal de Pernambuco da discente Bárbara Souza Neves de Lima, com título: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da Covid longa: um estudo de viabilidade, Recife, 2024 (ANEXO B); (iii) Apresentação do trabalho: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da COVID longa: um ensaio clínico randomizado no Congresso Unificado De Iniciação Científica Da Universidade Federal De Pernambuco (32º CONIC - Novembro/2024), como resultado da participação da discente Rhayssa Muniz Albuquerque no Programa de Iniciação Científica da UFPE (ANEXO C).

Além disso, as seguintes atividades técnicas e contribuições científicas foram realizadas pela aluna ao longo do período do mestrado:

(i) Artigo: Non-invasive brain stimulation for stroke-related motor impairment and disability: an umbrella review of systematic review and meta-analysis. Publicado em 09 de setembro de 2025 na revista: Frontiers in Neuroscience, qualis A3 para a área 21 da CAPES, fator de impacto: 3.2 (ANEXO D).

(ii) Artigo: PRESp-rTMS: A biomarker-based PREScripton for personalized repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for stroke patients with upper extremity motor impairment. Publicado em 25 de setembro de 2025 na revista: Topics in stroke Rehabilitation, qualis A1 para a área 21 da CAPES, fator de impacto: 2.5 (ANEXO E).

(ii) Apresentação oral premiada com menção honrosa no XVIII Fórum Nacional de Pesquisa e Pós-graduação em Fisioterapia da Associação Brasileira de Pesquisa e Pós-graduação em Fisioterapia (ABRAPG-FT) realizado na Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/Novembro 2023 - ANEXO F e ANEXO G), intitulado “BIOMARCADORES DA RESPOSTA À ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NOS SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO PILOTO”.

Dedico este trabalho aos meus pais, avós, à minha irmã, à Erick, e aos meus animais de estimação que sempre me trazem alegria.

Ofereço também para a minha comunidade do Morro da Conceição, como lembrança de que o saber também floresce na periferia.

AGRADECIMENTOS

Nada do que construí até aqui teria acontecido se não fosse por permissão de Deus, Todo o meu mestrado foi colocado nas mãos d'Ele e na intercessão de Nossa Senhora da Conceição que nunca me abandonou e foi acalento em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis.

Sou grata aos meus pais, Alba e Marcos, que sempre me influenciaram a seguir pelos caminhos do estudo e sempre batalharam muito para me fornecer as oportunidades que tive para chegar até aqui. Mainha e painho, obrigada por serem tudo na minha vida, apoio, cuidado, carinho, atenção, força e principalmente amor, agradeço também por todas as idas e vindas à UFPE e por confiarem em mim. Vocês dois são meu maior incentivo na vida, e terei sorte se um dia eu for $\frac{1}{3}$ do que vocês são.

Agradeço também à minha avó Helena, minha querida vovó Nena, que com sua doçura, força de vontade (inclusive de iniciar uma nova graduação aos 79 anos) e história e me incentivou e me incentiva todos os dias a sempre querer alcançar novos ares, mostrando que todo esforço é válido para estudar, pois assim podemos transformar vidas ao nosso redor. Agradeço a minha irmã Andreia e ao meu namorado Erick que nunca me deixaram só nos momentos que mais precisei de força e incentivo para continuar na caminhada, por serem meu lugar de aconchego, assim como mainha e painho, quando precisei desabafar, chorar e sorrir. Amo todos vocês.

Serei sempre grata a Kátia Monte-Silva e a Livia Shirahige. Obrigada por toda orientação e co-orientação, além de professoras, vocês foram expressão de cuidado, atenção e de força, por, principalmente, acreditarem no meu potencial quando eu mesma duvidava. Aprendi muito com cada uma de vocês e seus ensinamentos superaram o contexto acadêmico, tive lições que levarei para toda minha vida e espero poder passar para frente tudo que me foi ensinado e confiado. Agradeço a Deus por as terem colocado junto a mim nos caminhos do mestrado.

À Família Lana sou grata e muito feliz por ter tido a oportunidade de conhecer pessoas tão boas, inteligentes que me acolheram com delicadeza, incentivo e com

muitos momentos de descontração. Vocês tem um cantinho especial no meu coração.

De forma especial, agradeço de todo o coração o CERVAC, seus funcionários, pacientes e famílias, que me inspiram e me fazem crescer cada dia mais enquanto profissional. O CERVAC é minha segunda casa, é o local onde cresci e aprendi a amar a minha profissão. É onde todos os sonhos podem se tornar realidade. E como dizemos: sonho que se sonha só é só um sonho, sonho que se sonha junto é realidade. Tudo que sou e serei, devo a vocês.

Agradeço a todos os meus familiares, tias, tios, primas, primos e afilhados, e à Cema, minha madrinha, que sempre tiveram uma palavra de carinho e de conforto neste percurso. E aos meus amigos pessoais e do EJC que foram companhia, força e presença de Deus em minha vida, em especial à Beatriz que me incentivou à entrar no mestrado e que foi minha companheira por todos esses anos desde a graduação até aqui. À Thaina, Taíse, Jéssica, Leonardo, Ellen, Eduarda e Camilla por todas as conversas e momentos descontraídos que tornaram tudo mais leve.

Por fim, volto a adorar o Senhor por me fazer surgir e crescer rodeada de amor e de incentivo. À todos que amo, o meu muito obrigada.

Apesar de você
Amanhã há de ser outro dia
Você vai ter que ver
A manhã renascer
E esbanjar poesia
(BUARQUE, Chico. Apesar de Você, 1970)

RESUMO

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, gerou um impacto global significativo, deixando milhões de pessoas com sintomas persistentes após a fase aguda, condição conhecida como COVID longa. Entre as manifestações mais frequentes estão fadiga crônica e dor muscular, que afetam a funcionalidade e a qualidade de vida das pessoas acometidas. A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês, *transcranial direct current stimulation*) pode ser considerada uma estratégia promissora para o manejo destes sintomas. A tDCS trata-se de uma técnica não invasiva que aplica corrente elétrica de baixa intensidade no couro cabeludo para modular funções corticais. Estudos prévios indicam que a tDCS é segura e pode reduzir sintomas como fadiga e dor na COVID longa. Em outras condições clínicas, sua combinação com o exercício aeróbico tem mostrado benefícios adicionais. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar a viabilidade de um ensaio clínico randomizado combinando tDCS e exercício aeróbico em pessoas com COVID longa, com foco nos efeitos sobre fadiga e dor. O estudo foi realizado na UFPE, em Recife, e na UNESP, em Presidente Prudente, entre março/2023 e outubro/2024, com voluntários maiores de 18 anos, com sintomas persistentes de fadiga ou dor por pelo menos dois meses após infecção confirmada há mais de três meses. Os voluntários foram randomizados em dois grupos: tDCS anódica aplicada sobre o córtex motor primário esquerdo associada a exercício aeróbico (tDCS real), ou tDCS simulada combinada ao mesmo exercício (tDCS sham). A estimulação (2 mA) foi realizada durante o treino em esteira (30 min), até cinco vezes por semana, durante duas semanas. Foram avaliados indicadores de viabilidade (recrutamento, consentimento, retenção, adesão, percepção de benefícios e segurança) e medidas de eficácia que incluíram a *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), o *Brief Pain Inventory* (BPI) e a Escala Visual Analógica (EVA). As avaliações ocorreram no baseline, 72 horas após o término da intervenção e 20 dias depois. 76 indivíduos foram contatados para a realização do estudo, destes, dez participantes realizaram pelo menos oito sessões de intervenção e oito completaram todas as fases do protocolo. A taxa de recrutamento foi de 57,9%, a taxa de elegibilidade de 81,8% e a permanência dos incluídos no estudo foi

de 80%. Não foram observados eventos adversos graves; os efeitos colaterais relatados foram leves e não impediram a continuidade do tratamento. A aplicabilidade dos métodos demonstrou ser segura e viável. Os benefícios foram percebidos por 90% da amostra, mesmo sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos nos desfechos de eficácia clínica tanto para dor e fadiga. Deve-se considerar que as dificuldades de recrutamento e retenção limitaram o tamanho da amostra e a avaliação robusta da eficácia. Um cálculo amostral foi realizado com o objetivo de garantir poder estatístico adequado para futuros estudos com estimativa de 342 participantes necessários para o desfecho de dor e 34 para o desfecho de fadiga. Com amostra mais ampla e estratégias flexíveis, será possível obter resultados consistentes para avaliar a efetividade da tDCS associada ao exercício aeróbico em indivíduos com COVID longa.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua; neuromodulação; síndrome pós-COVID; COVID longa; dor; fadiga.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, has had a significant global impact, leaving millions of people with persistent symptoms after the acute phase, a condition known as long COVID. Among the most frequent manifestations are chronic fatigue and muscle pain, which affect functionality and quality of life. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is considered a promising strategy for managing these symptoms. tDCS is a non-invasive technique that applies low-intensity electrical current to the scalp to modulate cortical functions. Previous studies indicate that tDCS is safe and can reduce symptoms such as fatigue and pain in long COVID. In other clinical conditions, its combination with aerobic exercise has shown additional benefits. Therefore, the present study aimed to evaluate the feasibility of a randomized clinical trial combining tDCS and aerobic exercise in individuals with long COVID, focusing on effects on fatigue and pain. The study was conducted at UFPE, Recife, and UNESP, Presidente Prudente, between March 2023 and October 2024, with volunteers over 18 years old who had persistent fatigue or pain for at least two months following confirmed infection more than three months prior. Volunteers were randomized into two groups: anodal tDCS applied over the left primary motor cortex combined with aerobic exercise (real tDCS), or sham tDCS combined with the same exercise (sham tDCS). Stimulation (2 mA) was applied during treadmill training (30 min), up to five times per week, for two weeks. Feasibility indicators were assessed, including recruitment, consent, retention, adherence, perceived benefits, and safety. Clinical efficacy measures included the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), the Brief Pain Inventory (BPI), and the Visual Analog Scale (VAS). Assessments were conducted at baseline, 72 hours post-intervention, and 20 days post-intervention. Of 76 individuals contacted, ten participants completed at least eight intervention sessions and eight completed all phases of the protocol. The recruitment rate was 57.9%, eligibility rate 81.8%, and participant retention 80%. No severe adverse events were observed; reported side effects were mild and did not prevent continuation of the intervention. The methods proved to be safe and feasible. Benefits were perceived by 90% of the sample, despite no statistically significant differences between groups in clinical efficacy outcomes for

either pain or fatigue. It should be noted that recruitment and retention difficulties limited the sample size and the robustness of efficacy evaluation. A sample size calculation was performed to ensure adequate statistical power for future studies, estimating that 342 participants would be required for the pain outcome and 34 for the fatigue outcome. With a larger sample and more flexible strategies, it will be possible to obtain consistent results to evaluate the effectiveness of tDCS combined with aerobic exercise in individuals with long COVID.

Keywords: transcranial direct current stimulation; neuromodulation; post-COVID syndrome; long COVID; pain; fatigue.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Dissertação

Figura 1 –	Principais manifestações da COVID longa	05
Figura 2 –	Desenho de estudo	16
Quadro 1 –	Indicadores de viabilidade adotados para o presente estudo	19
Figura 3 –	Posicionamento dos eletrodos na aplicação da tDCS	22
Figura 4 –	Intervenção do estudo	23

Artigo

Figure 1 –	Study Design	37
Box 1 –	Indicators for assessing the feasibility of a clinical trial	39
Figure 2 –	CONSORT Flow Diagram	42
Box 2 –	Outcome and success rate of indicators for assessing the feasibility of a clinical trial	44
Figure 3 –	Improvement perception test for pain-related outcomes	48
Figure 4 –	Improvement perception test for fatigue-related outcomes	49

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Tabela 1 – Estudos do uso da tDCS na fadiga e dor decorrentes da COVID longa	10
--	----

Artigo

Table 1 – Characterization of the sample	43
Table 2 – Adverse effects in the initial evaluation and re-evaluation	44
Table 3 – Comparison between the 1st session (baseline evaluation), the 12th session (72-hour re-evaluation), and the 13th session (20-day follow-up) for Brief Pain Inventory (BPI), Visual analogic scale (VAS), and Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) scores in the real and sham tDCS groups.	46
Table 4 – Adverse effects interventions for each group	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
BPI	Inventário Breve de Dor (do inglês: <i>Brief Pain Inventory</i>)
CI	Intervalo de confiança (do inglês: <i>confidence interval</i>)
cm	Centímetros
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRF	Formulário de Relato de Caso (do inglês: <i>Case Report Form</i>)
EVA	Escala Visual Analógica
EEG	Eletroencefalograma
FC	Frequência Cardíaca
FITT-VP	Frequência, intensidade, tipo, tempo, volume e progressão
HD-tDCS	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição (do inglês: <i>High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation</i>)
HR	Frequência cardíaca (do inglês: <i>Heart rate</i>)
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês: <i>International Association for the Study of Pain</i>)
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física (do inglês: <i>International Physical Activity Questionnaire</i>)
kg	quilogramas
m	metros
M1	Córtex motor primário
mA	miliampéres
MD	Diferença de média (do inglês: <i>mean difference</i>)
MFIS	Escala de Impacto da Fadiga Modificada (do inglês: <i>Modified Fatigue Impact Scale</i>)
min	minutos
ml	mililitros
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
p	nível de significância

PAHO	Organização Pan-Americana da Saúde (do inglês: Pan American Health Organization)
RedCap®	Research Electronic Data Capture
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (do inglês: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SFC	Síndrome da Fadiga Crônica
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
tDCS	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (do inglês: <i>Transcranial Direct Current Stimulation</i>)
TR-Ag	Teste rápido de antígeno
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNESP	Universidade Estadual de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAS	Escala Visual Analógica (do inglês: <i>Visual Analog Scale</i>)
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês: World Health Organization)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1	COVID LONGA	3
2.2	FADIGA E DOR NA COVID LONGA	5
2.3	TRATAMENTO DA FADIGA E DA DOR NA COVID LONGA	7
2.3.1	<i>Tratamento farmacológico</i>	7
2.3.2	<i>Exercício físico aeróbico</i>	7
2.3.3	<i>Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua</i>	9
2.4	ESTUDO DE VIABILIDADE	12
3	OBJETIVOS	14
3.1	OBJETIVO GERAL	14
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3.2.1	<i>Processo</i>	14
3.2.2	<i>Recursos</i>	14
3.2.3	<i>Gerenciamento</i>	14
3.2.4	<i>Segurança</i>	14
3.2.5	<i>Desfechos clínicos preliminares</i>	14
4	METODOLOGIA	15
4.1	DESENHO DO ESTUDO	15
4.2	RECRUTAMENTO	15
4.3	PARTICIPANTES	15
4.4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	16
4.5	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	16
4.6	DESFECHO DE VIABILIDADE	17
4.7	DESFECHOS CLÍNICOS	20
4.7.1	<i>Medidas de Dor</i>	20
4.7.2	<i>Medidas de Fadiga</i>	21
4.8	INTERVENÇÕES	21
4.8.1	<i>Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS)</i>	21

4.8.2	<i>Exercício aeróbico</i>	22
4.9	ANÁLISE DOS DADOS	23
5	RESULTADOS	25
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
7	APÊNDICES	35
7.1	APÊNDICE A - ARTIGO: TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ASSOCIATED WITH AEROBIC EXERCISE AS A STRATEGY FOR MANAGING FATIGUE AND PAIN IN LONG COVID: A FEASIBILITY STUDY	33
7.2	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66
7.3	APÊNDICE C - TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM	68
7.4	APÊNDICE D - TRIAGEM CLÍNICA	69
7.5	APÊNDICE E - TESTE DE PERCEPÇÃO DE MELHORA	70
7.6	APÊNDICE F – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS DA AVALIAÇÃO, REAVALIAÇÃO E DO ACOMPANHAMENTO	71
7.7	APÊNDICE G – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS DA INTERVENÇÃO	72
8	ANEXOS	74
8.1	ANEXO A	74
8.2	ANEXO B	75
8.3	ANEXO C	76
8.4	ANEXO D	77
8.5	ANEXO E	78
8.6	ANEXO F	79
8.7	ANEXO G	80
8.8	ANEXO H	81
8.9	ANEXO I	84
8.10	ANEXO J	87
8.11	ANEXO K	89
8.12	ANEXO L	91

8.13	ANEXO M	92
8.14	ANEXO N	95

1 INTRODUÇÃO

As consequências da pandemia da *Coronavirus Disease* ocorrida em 2019 (COVID-19) não se limitaram ao número elevado de mortes ou ao colapso dos serviços de saúde, mas estenderam-se também ao surgimento de condições duradouras em milhões de pessoas. Entre essas consequências, destaca-se a COVID longa, que se caracteriza pela persistência de manifestações clínicas por meses após a fase aguda da infecção. Essa condição permanece comum e está frequentemente associada à redução da capacidade funcional nas rotinas diárias (Ford et al., 2023). Entre os sintomas que mais comprometem o bem-estar estão a fadiga contínua e as dores musculares, as quais repercutem negativamente na qualidade de vida dos indivíduos afetados (OMS, 2021; Santos et al., 2023).

A busca por estratégias terapêuticas eficazes para o enfrentamento da COVID longa permanece como um desafio tanto para a pesquisa científica quanto para a prática clínica, ainda mais em tempos pós-pandemia (Zeraatkar et al., 2025). Entre as abordagens já estudadas, o exercício físico supervisionado vem ganhando destaque por seu potencial em promover ganhos funcionais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Jimeno-Almazán et al., 2021), além de proporcionar efeitos neuromoduladores com a facilitação da plasticidade sináptica (Lu et al., 2023), aumentar a expressão de BDNF (Cefis et al., 2023; Meng et al., 2023) e reduzir a neuroinflamação (Li et al., 2023) e o estresse oxidativo (Lu et al., 2023). Entretanto, sintomas marcantes como fadiga intensa e dor persistente costumam comprometer a adesão a esses programas, limitando seus benefícios, principalmente em longos períodos de terapia.

Nesse cenário, a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) surge como alternativa complementar de interesse crescente. Esse recurso de neuromodulação, ao atuar na modulação da excitabilidade cortical, tem demonstrado capacidade de reduzir sintomas como dor e fadiga (Linnhoff et al., 2022). A literatura já aponta sua aplicabilidade em condições crônicas, incluindo esclerose múltipla, fibromialgia e síndrome da fadiga crônica, evidenciando segurança e eficácia nesses contextos (Chalah et al., 2020; Ashrafi et al., 2020; Arroyo-Fernández et al., 2022; Cavenaghi et al., 2013). Mais recentemente, estudos iniciais indicam que a tDCS

também pode beneficiar pessoas com COVID longa, especialmente no manejo da fadiga e da dor (Santana et al., 2023; Oliver-Mas et al., 2023; Missé et al., 2021; Rudroff et al., 2023).

Embora o exercício físico e a tDCS apresentem resultados promissores quando aplicadas separadamente, desafios como a baixa adesão a programas de exercícios devido à fadiga e à dor, bem como a resposta clínica variável à tDCS, permanecem como limitações importantes. Nesse cenário, a aplicação combinada da tDCS com o exercício físico tem sido proposta como uma estratégia para potencializar os desfechos terapêuticos.

A associação entre tDCS e exercício físico fundamenta-se no potencial de somar seus efeitos neuromodulatórios, uma vez que ambas as intervenções influenciam a excitabilidade cortical, os sistemas de neurotransmissores e a neuroplasticidade (Wu et al., 2024; Behrad et al., 2024; Ben Ezzdine et al., 2025). Aplicadas em conjunto, podem favorecer a plasticidade sináptica, a reorganização funcional e o reparo tecidual, ampliando os benefícios clínicos em relação ao uso isolado (Wang et al., 2021; Ji et al., 2023; Marchiotto et al., 2025). Com base nessas evidências, estudos sugerem que a combinação de tDCS com exercício físico pode ampliar os resultados terapêuticos em relação ao uso isolado (Talar et al., 2022; Wang et al., 2021). Apesar desse racional biológico, ainda são escassas as evidências sobre a efetividade combinada dessas abordagens na COVID longa, ressaltando a necessidade de novos estudos (Oliver-Mas et al., 2023; Rudroff et al., 2023; Santana et al., 2023; Missé et al., 2021).

Além disso, o contexto atual, marcado pelo encerramento da emergência de saúde pública e pela heterogeneidade clínica dos indivíduos afetados, impõe desafios adicionais para a implementação de protocolos integrados. A variabilidade dos sintomas, o tempo de evolução da doença e as limitações funcionais podem impactar diretamente a adesão, segurança e resultados clínicos. Diante desse cenário, investigar a viabilidade do uso combinado da tDCS com o exercício aeróbico torna-se um passo essencial, permitindo avaliar aspectos como recrutamento, aceitabilidade, tolerância e efeitos preliminares, de modo a embasar o delineamento de futuros ensaios clínicos randomizados com amostras mais robustas.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a viabilidade de um ensaio clínico randomizado que combine a tDCS com o exercício aeróbico em pessoas com sintomas persistentes de COVID longa, com foco principal na fadiga e na dor.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COVID LONGA

A COVID-19 é uma infecção causada pela Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) que pode acometer múltiplos sistemas do corpo humano (OMS, 2023). O diagnóstico da COVID-19 pode ser realizado através de testes sorológicos que procuram anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 no sangue, soro ou plasma, como o RT-PCR, e de testes capazes de detectar proteínas na fase de replicação viral como o teste rápido de antígeno (TR-Ag). Em adição, a história clínica e o exame físico são de extrema importância para o diagnóstico diferencial da doença (Xavier et al., 2020). A COVID-19 é narrada como a maior pandemia de coronavírus da história, causando cerca de 6,9 milhões de óbitos em todo o mundo e proporcionando diversos danos aos sobreviventes, seja no âmbito social, mental ou físico (Schmidt et al., 2020).

Mesmo após o fim da emergência de saúde pública de importância internacional referente à COVID-19, declarada pela OMS em maio de 2023, a COVID-19 continua impactando o cotidiano de milhões de pessoas (OMS, 2023; Tufts et al., 2023). As manifestações tardias pós-infecção pelo SARS-CoV-2, vírus da COVID-19, estão sendo denominadas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) como “Síndrome pós-COVID”. Porém, ainda não é uma nomenclatura oficializada e padronizada na literatura científica (Maltezou et al., 2021; Benites; Bagio; Filho, 2023). Inicialmente alguns grupos sociais utilizaram o termo “COVID longa” para essa permanência crônica de sintomas que logo foi reconhecida e utilizada pela ciência. A COVID longa é a continuação de sintomas por mais de três meses após seu início (Yong et al., 2021; OMS, 2021).

Aproximadamente 676 milhões de pessoas foram infectadas pelo SARS-CoV-2 (Johns Hopkins University, 2023). Presume-se que pelo menos 6,2% das pessoas que subsistiram a infecção pelo vírus da COVID-19 apresentam

sintomas relacionados ao quadro de COVID longa. O período estimado de permanência de sintomas varia de quatro meses para aqueles que não foram hospitalizados e 9 meses para os que foram hospitalizados (Hanson et al., 2022). No Brasil, um estudo observacional multicêntrico realizado por Barboza et al. (2023) com 1907 indivíduos acometidos pela COVID-19, constatou que 67% desses participantes apresentavam COVID longa, destes 60% apresentavam fadiga. O sexo feminino, gravidade da COVID-19, número de infecções e presença de comorbidades foram associadas com maior risco (Barboza et al., 2023).

Os mecanismos subjacentes a esta doença ainda são desconhecidos, mas existem suposições que a COVID longa surge a partir de uma desregulação dos sistemas nervoso autônomo e imunológico (Escobar & Melo, 2023). Com a invasão do SARS-CoV-2, o organismo inicia uma resposta inflamatória aumentando os níveis de substâncias químicas endógenas que tem o potencial de causar alterações no seu funcionamento. O estresse oxidativo e a inflamação podem ocasionar uma resposta imunológica deficitária e a não eliminação completa do vírus, o que conduz a COVID longa (Escobar & Melo, 2023).

Várias são as manifestações da COVID longa como: alterações cognitivas e no sono, dor de cabeça, ansiedade, depressão, perda ou alteração do olfato e paladar, fadiga, dificuldade respiratória, dor articular e dor muscular (OMS, 2023) (Figura 1). Tais sintomas são mais comuns em pessoas não vacinadas e/ou que tiveram COVID-19 grave com internações longas e em unidades de terapia intensiva ou em indivíduos que já apresentavam histórico desses sintomas pré COVID-19 (El Moussaoui et al., 2023; Hanson et al., 2022). Porém, as pessoas que apresentaram qualquer quadro de COVID-19 estão sujeitas a apresentarem a COVID longa (Escobar & Melo, 2023).

Figura 1 - Principais manifestações da COVID longa



Fonte: Adaptado de OPENAI (2025), modificado por LIMA (2025)

2.2 FADIGA E DOR NA COVID LONGA

A COVID longa tem a fadiga como seu principal sintoma. A fadiga é conceituada como um estado de cansaço físico ou psicológico, exaustão ou falta de energia sem estar relacionado a algum nível de esforço anterior e que não obtém melhora através do repouso, ocasionando alterações na vida diária do indivíduo (Kjeverud et al., 2020; Borges et al., 2022; Braga et al., 2020).

A fadiga na COVID longa pode ser originada devido a disfunção cardiopulmonar gerada pela doença, pelo declínio da tolerabilidade ao exercício, a perda de função ventilatória persistente e atrofia muscular (Sapkota & Nune, 2022;

Benites; Bagio; Filho, 2023; Barbosa et al., 2022). Existe uma similaridade entre a COVID longa e a encefalomielite miálgica e a síndrome da fadiga crônica (SFC) (Oliver-Mas et al., 2023). Nestas situações, a fadiga aparece após esforço extremo, seja físico, cognitivo ou emocional, que é seguido por uma redução no suprimento de oxigênio muscular, acidose no músculo esquelético ou desregulação de prótons (Oliver-Mas et al., 2023). Além disso, a captação de glicose fica comprometida e há uma baixa nos níveis de trifosfato de adenosina nas células do músculo esquelético durante ou após o exercício, podendo aparecer em conjunto com a dor relacionada a COVID longa (Oliver-Mas et al., 2023).

Além da fadiga, pessoas que foram contagiadas com o vírus da COVID-19 podem apresentar outros sintomas como a dor persistente, que pode se apresentar como artralgia e dores musculares, perdurando na COVID longa de forma mais constante e por mais tempo do que em outras infecções virais, não apresentando alívio satisfatório com os analgésicos convencionais (Fiore et al., 2022).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP - do inglês: *International Association for the Study of Pain*) define a dor como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (Raja et al., 2020). A dor tem grande impacto negativo na realização de atividades de vida diária, no humor e no bem estar geral do indivíduo (Moura et al., 2022).

A dor também é um sintoma comum na COVID longa. As mais relatadas são as dores: articulares, abdominais, no peito, de cabeça, musculares e de origem neuropática, que aumentam diante de atividades físicas ou mentais. A presença de dores é apresentada com mais frequência naqueles indivíduos que precisaram de internamento na unidade de terapia intensiva (UTI). A ocorrência de dor pode também ser associada à síndrome pós-cuidados intensivos, devido à necessidade de suporte avançado, ventilação mecânica prolongada, tratamento inadequado da dor aguda, presença de comorbidades, imobilização e posição prona (Matioli, 2021).

Além desses fatores externos, a dor na COVID longa pode ser desencadeada também pela artrite reativa que pode acontecer após infecções virais ou bacterianas, e pela dor neuropática após infecção por COVID-19 que tem origem após acometimento do sistema nervoso central ou periférico. Todos esses acontecimentos

da COVID longa podem ter uma patogênese multifatorial e complexa que envolvem outros aspectos em conjunto como alterações emocionais de humor (Raveendran et al., 2021; Maltezou et al., 2021).

Com o grande impacto da COVID-19 na vida das pessoas e principalmente na daquelas que foram contaminadas com o vírus, é importante buscar formas de reduzir os sintomas causados pela COVID longa a fim de melhorar a qualidade de vida dessas pessoas.

2.3 TRATAMENTO DA FADIGA E DA DOR NA COVID LONGA

2.3.1 *Tratamento farmacológico*

Na cultura ocidental o manejo da dor crônica e da fadiga envolve tratamento farmacológico, na maioria dos casos a prescrição de antidepressivos tricíclicos, gabapentinoides, opioides e psicoestimulantes, como modafinil, para o alívio desses sintomas, principalmente a dor (Marciano et al., 2023). Uma meta-análise recente mostrou eficácia clínica de duloxetina e mirogabalina no tratamento da fibromialgia em curto prazo, mesmo com inconsistências em seus benefícios para lombalgia e neuropatia, e de não manter os benefícios por um prazo maior (Ayub et al., 2024). Em relação à fadiga, a revisão de Pliszka 2022, observou benefícios do modafinil em pacientes com este sintoma pós-COVID, sem graves efeitos adversos (Pliszka, 2022).

Em contrapartida, a utilização desses fármacos apresenta limitações importantes. A resposta clínica ao tratamento é bastante variável entre os indivíduos, e os efeitos colaterais, como: sedação, tontura, náusea e, no caso dos opioides, risco de dependência, podem comprometer a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, reforçando a necessidade de novas estratégias terapêuticas que sejam seguras e eficazes a longo prazo (Zimmerman & Laitman, 2024; Chou et al., 2025).

2.3.2 *Exercício físico aeróbico*

O exercício físico aeróbico é um importante aliado para a redução dos sintomas de fadiga e dor, uma vez que proporciona aumento na função cardiorrespiratória, resistência muscular e habilidade de realizar atividades de vida

diária (Razazian et al., 2020). Ademais, diversos são os benefícios do exercício físico aeróbico no corpo humano. Ele aprimora a capacidade imunológica, reduzindo o risco de doenças infecciosas, contribui para o equilíbrio emocional, diminui o estresse e a ansiedade, promove uma melhoria significativa no padrão de sono e auxilia no controle do peso, o que impacta positivamente na função cognitiva do indivíduo. Além disso, o exercício físico aeróbico demonstra eficácia em diversos quadros clínicos, incluindo osteoporose, doença de Parkinson, dores crônicas e depressão (Rodrigues, 2021).

O exercício aeróbico promove efeitos neuromoduladores por meio da indução de plasticidade sináptica (Lu et al., 2023) e do aumento da expressão de fatores neurotróficos como o BDNF (Cefis et al., 2023; Meng et al., 2023). Além disso, contribui para a redução da neuroinflamação (Li et al., 2023) e do estresse oxidativo, processos frequentemente associados a condições crônicas que comprometem a funcionalidade neural (Lu et al., 2023).

Um estudo multicêntrico e transversal com o objetivo de identificar os fatores de risco cardiovascular em idosos sedentários e ativos, reforça o efeito antiinflamatório da prática de exercícios físicos de forma regular através da observação da redução nos níveis de IL-6 (citocinas pró-inflamatórias) e um aumento significativo de IL-10 (citocinas anti-inflamatórias). Logo, é visto efeitos positivos na resposta imunológica do indivíduo. O exercício quando praticado de forma regular proporciona também diminuição nos hormônios do estresse e estimula a neuroplasticidade, a melhora na capacidade de aprendizagem e de memorização (Rodrigues, 2021; Ferrer et al., 2018). Ademais, o exercício aeróbico melhora a frequência cardíaca, a capacidade cardiorrespiratória, a fadiga e aspectos psicológicos, prevenindo declínio cognitivo (Voet et al., 2019; Rodrigues, 2021).

A meta-análise de Casanova-Rodríguez et al. (2025) avaliou 17 ensaios clínicos randomizados e concluiu que intervenções aeróbicas baseadas no modelo FITT-VP (frequência, intensidade, tipo, tempo, volume e progressão) promoveram redução significativa da dor ($MD \approx -0,49$; $CI_{95\%} [-0,90, -0,08]$; $p = 0,02$) em pacientes com fibromialgia. As doses eficazes incluíram 1 a 10 sessões semanais, intensidade variando de leve a vigorosa, modalidades como caminhada, ciclismo e natação, duração de 10 a 45 minutos por sessão durante 3 a 24 semanas, com

progressão gradual favorecendo adesão e eficácia (Casanova-Rodríguez et al., 2025).

A revisão sistemática e meta-análise de Su S et al., (2025) avaliou o impacto do exercício aeróbico na capacidade cardiorrespiratória em pessoas com osteoartrite de joelho. Cinco estudos com 459 participantes mostraram que o exercício melhorou o VO_2 máx (+0,90 ml/kg/min), a distância do teste de caminhada de 6 minutos (+46,97 m), e reduziu dor e incapacidade. Os resultados apoiam o uso de exercício aeróbico como intervenção eficaz para redução de dor nessa população (SU et al., 2025).

No ensaio clínico realizado por Caumo et al (2025) envolvendo 112 mulheres com fibromialgia avaliou os efeitos da combinação de tDCS anódica, exercícios físicos e educação em neurociência da dor (PNE). O grupo de intervenção apresentou reduções clinicamente e estatisticamente significativas na intensidade da dor, melhorias na incapacidade relacionada à dor e maior modulação endógena da dor, especialmente entre os participantes sensíveis ao efeito placebo. Os achados indicam que a integração de tDCS, exercício aeróbico e PNE pode ser uma abordagem eficaz e promissora para o manejo dos sintomas de fibromialgia, oferecendo suporte adicional à modulação da dor central e à melhora funcional (Caumo et al., 2025).

Já na população alvo do presente estudo, um ensaio clínico randomizado com 24 pacientes com COVID longa avaliou os efeitos de um programa de exercício aeróbico supervisionado em bicicleta ergométrica, com 12 sessões pelo período de 4 semanas. O grupo de intervenção apresentou redução significativa dos sintomas persistentes (67,8% dos pacientes com melhora ou resolução dos sintomas em comparação com 16,7% no grupo controle; $p = 0,013$) e aumentos significativos na VO_2 pico, carga máxima, tempo de exercício e frequência cardíaca máxima. Os achados indicam que o treinamento aeróbico pode ser eficaz e seguro para reabilitação de sintomas físicos na COVID longa (Bai et al., 2024).

Desta maneira, a atividade física pode atuar de forma terapêutica nos sintomas apresentados na COVID longa, em especial para os sintomas cardiorrespiratórios, neuromuscular e imunológico. Proporcionando aumento da força muscular, melhor percepção do estado de saúde física e mental e na qualidade

de vida, menor sensação de fadiga e maior autonomia funcional da pessoa (Leite et al., 2022; De Lima et al., 2023). Para além do exercício aeróbico, neste contexto, a tDCS aparece como uma alternativa não invasiva para potencializar o manejo dos sintomas de fadiga e dor da COVID longa (Silva-Filho et al., 2021).

2.3.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

As manifestações de sintomas decorrentes do contágio com a COVID-19 traz uma urgência em descobrir estratégias de tratamentos não farmacológicos que possam minimizar os sintomas apresentados, reduzir o desconforto gerado e melhorar a qualidade de vida dos acometidos pela COVID longa sem acarretar em efeitos colaterais, assim como o exercício aeróbico.

A tDCS, do inglês: *transcranial direct current stimulation*, consiste em uma estimulação cerebral elétrica não invasiva na qual uma corrente contínua de baixa intensidade é aplicada no escalpo com finalidade de alterar funções cerebrais. Dependendo da polaridade do eletrodo, a tDCS altera o potencial de repouso da membrana e ocasiona um aumento da excitabilidade cortical (polaridade positiva) ou inibe o disparo neuronal e diminui a excitabilidade cortical (polaridade negativa) (Kadosh et al., 2012). A tDCS apresenta baixo risco de efeitos adversos, podendo causar apenas uma irritação local e sensação de formigamento, além de ser uma ferramenta terapêutica de fácil aplicabilidade, capaz de proporcionar melhora em habilidades cognitivas e motoras, comprovadas em estudos anteriores (Day; Twiddy e Dubljevic, 2023).

Estudos indicam que a tDCS proporciona melhora da fadiga e da dor crônica em algumas condições clínicas (De Doncker; Ondobaka; Kuppuswamy, 2021). Por exemplo, no pós-AVE (Pós-Acidente Vascular Encefálico) a tDCS é considerada como uma potencial ferramenta para controlar sintomas de fadiga, apresentando melhora deste sintoma por uma semana após uma única sessão de tDCS (De Doncker; Ondobaka; Kuppuswamy, 2021). Uma revisão sistemática de escopo conduzida por Jagadish et al. (2024) avaliou o uso da tDCS para o manejo da fadiga em diversas condições neurológicas como: esclerose múltipla, AVE, doença de Parkinson, síndrome pós-pólio, lesão cerebral traumática e esclerose lateral amiotrófica e mesmo com uma variabilidade de parâmetros de tratamentos, indicou

que a tDCS tem um papel promissor no alívio da fadiga (Jagadish et al., 2024). No caso da fibromialgia, uma revisão sistemática envolvendo 14 ensaios clínicos randomizados identificou melhora significativa em pelo menos um dos desfechos avaliados (dor ou fadiga) com a aplicação de tDCS (Azarkolah et al., 2023).

Após a emergência de saúde pública da COVID-19 alguns estudos foram feitos buscando entender como seria o funcionamento da tDCS na fadiga e dor decorrentes da COVID longa, a seguir está exposto na tabela 1 um resumo dos principais artigos encontrados nesta temática:

Tabela 1 - Estudos do uso da tDCS na fadiga e dor decorrentes da COVID longa

Estudo (Tipo de estudo)	Participantes	Protocolo tDCS	Resultados
Oliver-Mas et al. 2023 (RCT - Piloto)	47 Indivíduos com COVID longa que apresentassem sintoma de fadiga crônica	tDCS Real e Sham aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, 2mA, durante 20 minutos por 8 sessões divididas em duas semanas	Redução significativa na fadiga utilizando a MFIS.
Rudroff et al. 2023 (RCT)	20 Indivíduos com COVID longa divididos em dois grupos: • Menos de 6 meses do quadro agudo • Mais de 6 meses do quadro agudo	tDCS Real e Sham aplicada no M1, 4mA, tempo de estimulação não reportado, por 4 dias consecutivos	Redução significativa na fadiga no grupo com menos de 6 meses. Sem diferenças significativas no grupo com mais de 6 meses.
Santana et al., 2023 (RCT)	70 Indivíduos com COVID longa que apresentassem sintoma de fadiga	HD-tDCS Real e Sham aplicada no M1 esquerdo, 3mA durante 30 min em associação com a reabilitação por 10 sessões divididas em cinco semanas	Redução da fadiga, avaliada pela MFIS (com maior efeito nos domínios cognitivos)
Missé et al., 2021 (RCT)	70 Indivíduos com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (SARDs) potencializadas pela COVID longa com sintomas de	tDCS Real e Sham aplicada no M1, direito ou esquerdo, 2mA, durante 20 minutos em associação com exercício aeróbico na esteira por 5 sessões	Redução na intensidade da dor e na fadiga, sem a presença de efeitos adversos

fadiga e dor

Legenda: COVID - Coronavirus disease; M1 - córtex motor primário; mA - miliampéres; MFIS - Escala do impacto da fadiga modificada; RCT - ensaio clínico randomizado; SARDs - doenças reumáticas autoimunes sistêmicas; tDCS - estimulação transcraniana por corrente contínua.

Em suma, a tDCS na COVID longa apresenta resultados promissores com benefício potencial para a redução e melhora desses sintomas e como uma abordagem complementar para o tratamento de sintomas como ansiedade (Gómez et al., 2021), depressão (Gómez et al., 2021), déficit cognitivo (Monteiro et al., 2022), dor (Silva-Filho et al., 2021; Workman et al., 2021) e fadiga (Oliver-Mas, 2023).

A integração entre tDCS e exercício aeróbico representa uma linha de investigação relevante na reabilitação neurológica, especialmente em condições caracterizadas por fadiga e dor (Cardenas-Rojas et al. 2020; Muñoz-Paredes et al. 2022). Essa combinação parte do pressuposto de que a tDCS pode criar um estado cerebral mais responsivo, facilitando os efeitos plásticos induzidos pela prática motora (Sriraman et al., 2014), modulando a excitabilidade cortical e promovendo um ambiente neural propício para a reorganização sináptica, enquanto o exercício aeróbico desencadeia cascatas metabólicas e moleculares associadas à liberação de neurotransmissores, fatores neurotróficos e mediadores anti-inflamatórios (Wu et al., 2024; Behrad et al., 2024; Ben Ezzdine et al., 2025). A interação entre essas duas modalidades pode, portanto, não apenas potencializar a recuperação funcional, mas também ampliar a tolerância ao esforço, reduzir sintomas persistentes e favorecer a manutenção dos ganhos obtidos. Ainda que os estudos nessa área sejam iniciais, esse racional fisiológico sustenta a hipótese de que a combinação de tDCS e exercício aeróbico pode oferecer benefícios superiores à aplicação isolada de cada intervenção. Porém mais estudos combinando a tDCS com exercício aeróbico , devem ser realizados para confirmar as descobertas iniciais.

Embora a emergência de saúde pública causada pela COVID-19 tenha sido oficialmente encerrada, como visto, as repercussões da infecção permanecem evidentes em parte da população, com sintomas persistentes como dor crônica e fadiga. Apesar do potencial promissor da combinação entre tDCS e exercício aeróbico para o manejo desses sintomas, a transição para o cenário pós-pandêmico impõe novos desafios, tanto contextuais quanto logísticos, que impactam a

implementação dessas intervenções. A heterogeneidade dos sintomas, a variabilidade no tempo de evolução da doença e as limitações funcionais dos pacientes podem interferir na adesão, na segurança e na resposta ao tratamento. Nesse contexto, coloca-se a questão: seria possível implementar, de forma segura e com boa adesão, um ensaio clínico randomizado que associe tDCS ao exercício aeróbico em pessoas com COVID longa?

Assim, antes de avançar para ensaios clínicos de maior escala, torna-se necessário compreender se a proposta é factível no contexto atual de pessoas com COVID longa, garantindo bases sólidas para o planejamento de pesquisas futuras.

2.4 ESTUDO DE VIABILIDADE

Os estudos de viabilidade constituem uma etapa preliminar e estratégica no ciclo da pesquisa clínica, pois têm como finalidade verificar se um ensaio clínico em maior escala pode ser implementado de forma prática, segura e com potencial de produzir resultados válidos. Diferentemente de ensaios de eficácia, que buscam testar hipóteses clínicas de forma definitiva, os estudos de viabilidade têm caráter exploratório e buscam responder a questões relacionadas à logística, aceitabilidade e aplicabilidade da intervenção em um contexto real (Arain et al., 2010; Eldridge et al., 2016).

Esses estudos permitem identificar barreiras e facilitadores que poderiam comprometer ou favorecer a execução de pesquisas mais amplas. Existem diversos aspectos da viabilidade de ensaios clínicos randomizados que podem ser informados por meio da condução de um estudo de viabilidade. Esse tipo de estudo pode ser utilizado para avaliar a viabilidade do recrutamento, randomização, retenção, procedimentos de avaliação e implementação da intervenção proposta, sendo cada um desses fatores passível de quantificação (Leon, Davis & Kraemer, 2011). Componentes do estudo considerados inviáveis ou insatisfatórios devem ser modificados no ensaio subsequente ou até mesmo removido.

Dessa forma, os estudos de viabilidade cumprem uma função metodológica e estratégica, pois possibilitam ajustes antecipados no desenho experimental, otimizando tempo e recursos financeiros e reduzindo o risco de fracasso de estudos mais complexos (Leon; Davis; Kraemer, 2011). Além disso, oferecem evidências

contextuais importantes, como a adequação cultural da intervenção, barreiras éticas ou regulatórias e fatores relacionados ao ambiente clínico onde a pesquisa será implementada (Shanyinde; Pickering; Weatherall, 2011).

Assim, no cenário da reabilitação de pacientes com COVID longa, os estudos de viabilidade assumem um papel crucial. A diversidade clínica dessa população, marcada por sintomas persistentes e multifatoriais, aliada à variabilidade na resposta às intervenções e aos desafios logísticos do acompanhamento prolongado, evidenciam a necessidade de avaliar cuidadosamente a factibilidade de novas abordagens terapêuticas antes de avançar para ensaios clínicos randomizados de maior escala.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a viabilidade de um ensaio clínico randomizado controlado que combine a tDCS e exercício físico aeróbico para a redução da dor e fadiga em pessoas com COVID longa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Processo

- i. Verificar a taxa total de recrutamento;
- ii. Estimar a taxa de elegibilidade dos participantes;
- iii. Avaliar a taxa de retenção ao longo do estudo.

3.2.2 Recursos

- i. Analisar a taxa de adesão à intervenção;
- ii. Mensurar os tempos médios de avaliação, reavaliação, seguimento e intervenção.

3.2.3 Gerenciamento

- i. Investigar a percepção subjetiva de benefícios relatada pelos participantes após o tratamento.

3.2.4 Segurança

- i. Avaliar a segurança dos procedimentos de avaliação;
- ii. Monitorar a segurança da intervenção proposta.

3.2.5 Desfechos clínicos preliminares

- i. Comparar os efeitos da combinação da tDCS com exercício físico aeróbico em relação à tDCS sham associada ao exercício, nos níveis de fadiga e dor.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo de viabilidade foi conduzido nas universidades Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife-PE, e Estadual Paulista (UNESP), em Presidente Prudente-SP, com indivíduos diagnosticados com COVID longa, entre março de 2023 e outubro de 2024. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (nº 6.131.537) e registrado no ClinicalTrials.gov (ID: NCT06074848). Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar a participação.

4.2 RECRUTAMENTO

O recrutamento envolveu múltiplas estratégias, incluindo divulgação em redes sociais, programas de televisão local, clínicas e unidades de saúde nas cidades de Recife-PE e Presidente Prudente-SP. Complementarmente, foram utilizados bancos de dados de voluntários previamente cadastrados em estudos sobre COVID longa nas instituições participantes.

4.3 PARTICIPANTES

Foram elegíveis adultos com idade ≥ 18 anos apresentando fadiga ou dor, de qualquer natureza, persistente por pelo menos dois meses após infecção por SARS-CoV-2, ocorrida há no mínimo três meses. Foram excluídos indivíduos com instabilidade clínica (ex.: processos inflamatórios agudos), com diagnóstico de doença com potencial para impactar nos sintomas (como: doenças metabólicas, esclerose múltipla, fibromialgia e AVC), diagnóstico prévio à COVID-19 de doenças cardiorrespiratórias metabólicas e neurológicas, histórico de uso abusivo de álcool ou drogas, uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados do estudo (como anti-inflamatórios e antibióticos), mudança de medicamentos que pudessem interferir no funcionamento do sistema nervoso central nos três meses anteriores à intervenção e contraindicações à tDCS (como implantes metálicos no crânio ou no sistema nervoso central). Durante o estudo, participantes foram removidos do protocolo caso apresentassem efeitos adversos graves, optassem por se retirar ou acumulassem mais de duas faltas, consecutivas ou intercaladas.

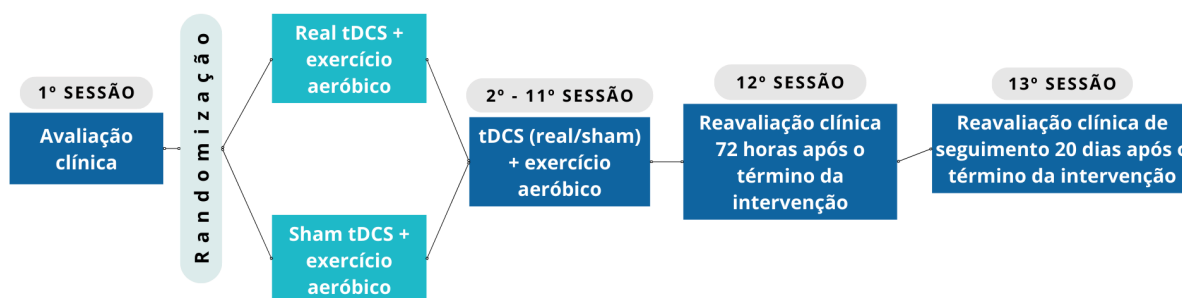
4.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Após a triagem inicial, os participantes que aceitaram participar, passaram por avaliação clínica preliminar. Em seguida, foram randomizados em proporção 1:1 para dois grupos: tDCS ativa combinada a exercício aeróbico ou tDCS simulada (sham) associada a exercício físico aeróbico. A randomização foi conduzida por pesquisador independente, utilizando sequência aleatória gerada pelo site www.randomizer.org.

Para assegurar o cegamento de avaliadores e participantes, as alocações foram armazenadas em envelopes opacos, lacrados e numerados, acessíveis apenas aos pesquisadores responsáveis pela aplicação da tDCS. A aplicação da estimulação foi realizada por profissional não envolvido nas avaliações clínicas.

O protocolo incluiu 13 sessões: a primeira destinada a avaliação inicial; da segunda à décima primeira, aplicação da intervenção conforme grupo; a décima segunda (72 horas pós-intervenção) e décima terceira (20 dias pós-intervenção) para reavaliação clínica (Figura 2). Cada sessão de intervenção (tDCS real ou sham + exercício aeróbico) teve duração de 30 minutos, cinco vezes por semana ao longo de duas semanas. Todos os dados foram coletados via plataforma RedCap®.

Figura 2: desenho de estudo



Legenda: organograma ilustrando a ordem e a estrutura das etapas do estudo.

4.5 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram coletadas informações de idade e sexo, além de dados clínicos relacionados à COVID-19 por meio do Case Report Form (CRF) da OPAS (módulos 1 e 2). O Módulo 1 abrange dados demográficos e aspectos do episódio agudo de COVID-19, enquanto o Módulo 2 inclui informações sobre vacinação, status funcional e ocupacional. Os principais dados coletados estão disponíveis no Supplemental Material 1 do Apêndice A.

O nível de atividade física prévia dos participantes foi avaliado com a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), permitindo classificar os participantes como muito ativos, ativos, irregularmente ativos (Tipos A e B) ou sedentários. A classificação do nível de atividade física foi estabelecida da seguinte

forma: considerados muito ativos os indivíduos que realizavam atividade vigorosa em, no mínimo, três dias da semana por 20 minutos, ou que combinavam exercícios vigorosos, moderados e caminhada em cinco ou mais dias da semana por pelo menos 30 minutos. Foram classificados como ativos aqueles que acumulavam 150 minutos semanais de atividade física, ainda que com menor frequência ou duração. Os participantes que praticavam atividade física em quantidade insuficiente para essa classificação foram definidos como irregularmente ativos, sendo tipo A os que cumpriam ao menos um critério de frequência ou duração, e tipo B os que não cumpriam nenhum. Foram considerados sedentários os que não realizavam qualquer atividade física por, no mínimo, 10 minutos contínuos ao longo da semana (Vespasiano; Dias; Correa, 2012).

4.6 DESFECHO DE VIABILIDADE

A viabilidade do nosso estudo foi investigada por meio de indicadores relacionados a adesão, recrutamento, retenção, tempo necessário para avaliação e reavaliação, além da percepção de benefícios pelos participantes (Hulley, 2007; Chi-Wen et al., 2021). Para isso foram considerados indicadores relacionados a processos, recursos, gestão e segurança (Hulley, 2007; Chi-Wen et al., 2021). Esses indicadores estão resumidos no Quadro 1.

Para os indicadores de processo, a viabilidade foi testada através das taxas de recrutamento total, de recrutamento elegível e de retenção. O recrutamento total foi determinado pelo número absoluto de participantes com COVID longa contatados em um período definido, sendo considerado como critério de sucesso para viabilidade quando pelo menos 50% dos indivíduos contatados aceitaram participar da avaliação de elegibilidade. A taxa de recrutamento elegível correspondeu à proporção de participantes avaliados que atenderam aos critérios de elegibilidade, adotando-se como parâmetro de sucesso para a viabilidade o valor superior a 20%. Já a taxa de retenção, entendida como a porcentagem de participantes que concluíram todas as etapas do estudo, foi monitorada tendo como parâmetro de sucesso valores acima de 60%. Em conjunto, esses indicadores permitiram avaliar

de forma abrangente tanto o fluxo de participantes quanto a viabilidade prática do desenho do ensaio clínico.

A análise de viabilidade em relação aos recursos considerou indicadores de adesão dos participantes quanto o tempo médio gasto nas etapas de avaliação e reavaliações. A adesão foi utilizada como medida da regularidade com que os voluntários seguiram a intervenção ou o protocolo do estudo, permitindo identificar se a carga do tratamento ou a complexidade metodológica poderiam comprometer sua execução. Para esse indicador, estabeleceu-se como meta que ao menos 75% dos participantes participassem de no mínimo oito sessões. Também foi monitorado o tempo médio destinado às avaliações, definido como adequado quando cada procedimento não ultrapassava duas horas.

Como indicador de gestão, foi considerada a percepção de benefícios após o tratamento, obtida a partir do relato dos participantes, permitindo avaliar o valor atribuído à intervenção e seus possíveis efeitos. Para essa análise, aplicou-se uma escala Likert de cinco pontos, variando de “nenhuma melhora” a “melhora extremamente significativa” (Apêndice E), contemplando a percepção de melhora nos sintomas de dor ou fadiga. Estabeleceu-se como critério de sucesso que pelo menos 85% dos participantes relatassem percepção positiva de benefícios.

A segurança do estudo, no que se refere às avaliações, foi analisada a partir do número de eventos adversos graves, definidos como aqueles que impediriam a continuidade do participante na pesquisa. Para isso, durante as etapas de avaliação e reavaliação, os participantes foram questionados sobre sinais como fadiga, impaciência, dificuldade de compreensão de perguntas ou testes, perda de foco, desconforto psicológico (ansiedade, angústia ou mal-estar emocional), tempo excessivo de aplicação, fome, cefaleia e dor corporal (Apêndice F).

Os efeitos adversos associados à intervenção foram monitorados continuamente durante todo o estudo, com atenção especial à ocorrência de eventos graves relacionados à estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), como crises epilépticas, que exigiriam a suspensão imediata da estimulação. Paralelamente, os participantes foram questionados sobre a presença de sintomas diversos, incluindo dor no couro cabeludo, cefaleia, dor cervical, formigamento, coceira, sensação de queimação, sonolência, gosto metálico ou ferroso na boca,

fadiga, dificuldades de concentração, alterações súbitas de humor ou quaisquer outros problemas relatados espontaneamente, como desconforto articular, fadiga muscular e cansaço excessivo possivelmente associados à prática de exercício aeróbico (Parker et al., 2021; Vidoni et al., 2025). Para quantificação dos sintomas, utilizou-se uma escala Likert de quatro pontos: 0 (nenhum – ausência do sintoma), 1 (leve – presença mínima do sintoma), 2 (moderado – sintoma perceptível), e 3 (intenso – sintoma significativo) (Parker et al., 2021). Foram classificados como efeitos adversos graves aqueles sintomas que resultassem na interrupção imediata da intervenção (Apêndice G).

Para a avaliação da segurança, estabeleceu-se como critério de sucesso a ausência de efeitos adversos graves.

Quadro 1: Indicadores de viabilidade adotados para o presente estudo

Indicadores de Viabilidade para Ensaios Clínicos	Medidas de Avaliação	Critérios de Sucesso
Processo		
(i) Taxa total de recrutamento	(i) Número absoluto de indivíduos contatados sobre a pesquisa	(i) Recrutamento para elegibilidade de pelo menos 50% das pessoas contatadas para pesquisa
(ii) Taxa de recrutamento elegível	(ii) Participantes elegíveis para participar do estudo	(ii) >20% dos participantes recrutados serem elegíveis
(iii) Taxa de retenção	(iii) Participantes até o final da pesquisa	(iii) >60% dos participantes completarem o estudo

Recursos (i) Taxa de adesão (ii) Tempo médio de avaliação (iii) Tempo médio de reavaliação (iv) Tempo médio de acompanhamento	(i) Mede a capacidade do participante de seguir os protocolos do estudo (ii) Tempo médio em horas e minutos da avaliação (iii) Tempo médio em horas e minutos da reavaliação (iv) Tempo médio em horas e minutos do acompanhamento	(i) >75% dos participantes incluídos no estudo participarem de pelo menos 8 sessões de intervenção (ii) Tempo médio de avaliação menor que 2 horas (iii) Tempo médio de reavaliação menor que 2 horas (iv) Tempo médio de acompanhamento menor que 2 horas
Gestão (i) Percepção de benefícios após o tratamento nos sintomas da dor e/ou da fadiga	(i) Número de participantes que perceberam benefícios com o tratamento	(i) 85% dos participantes dos incluídos no estudo perceberem benefícios com o tratamento
Segurança do tratamento (i) Segurança da avaliação (ii) Segurança da intervenção	(i) Número de participantes relatando efeitos adversos graves (ii) Número de participantes relatando efeitos adversos graves	(i) Ausência de efeitos adversos graves (ii) Ausência de efeitos adversos graves

4.7 DESFECHOS CLÍNICOS

4.7.1 Medidas de dor

A avaliação da dor foi realizada nos momentos de avaliação inicial, reavaliação e follow-up, utilizando dois instrumentos: o Brief Pain Inventory (BPI) e a Escala Visual Analógica (EVA). O BPI mede intensidade da dor, interferência nas atividades diárias, uso de analgésicos e alívio obtido nas últimas 24 horas e na

semana anterior, em escala de 0 (sem dor/interferência) a 10 (pior dor/interferência possível). As pontuações são calculadas pela média dos itens, sendo valores mais baixos indicativos de melhor condição clínica (Ferreira et al., 2011). O BPI também inclui um diagrama corporal para localização da dor. A EVA, por sua vez, quantifica a intensidade da dor em uma régua de 0 a 10, categorizando a dor como leve, moderada ou intensa, em que valores menores representam menor intensidade percebida pelo participante.

4.7.2 Medidas de fadiga

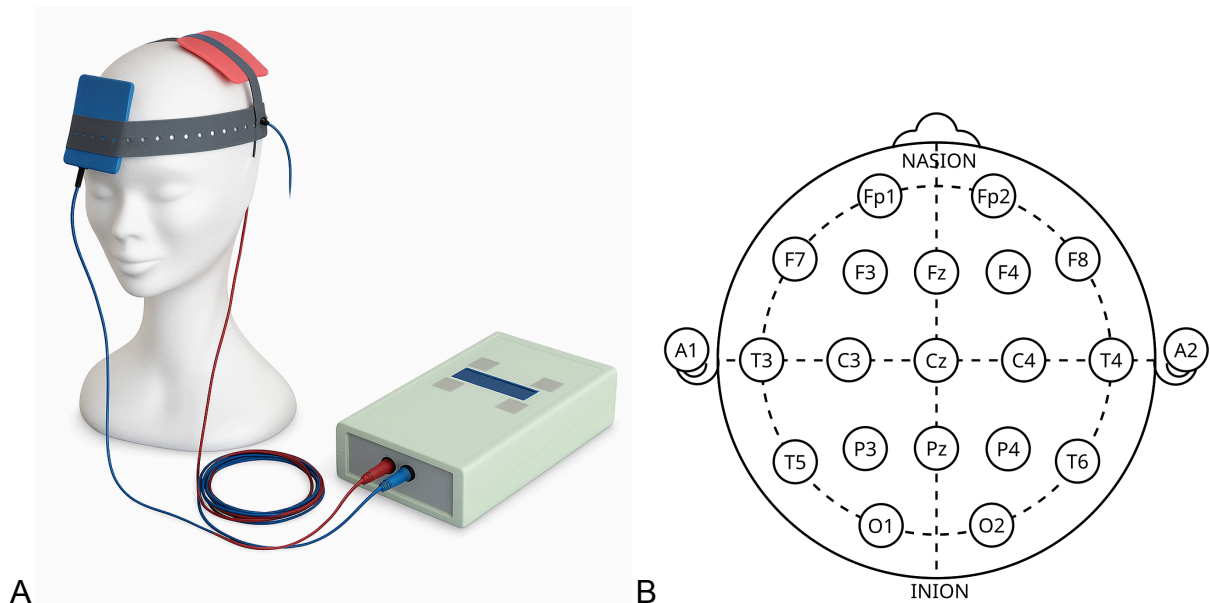
A fadiga foi mensurada por meio da Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (ANEXO M) durante avaliação, reavaliação e follow-up. A MFIS possui 21 itens divididos em três domínios: físico (0–36), cognitivo (0–40) e psicossocial (0–8), totalizando pontuação máxima de 84. Valores inferiores a 38 indicam ausência de fadiga; pontuações mais altas refletem maior intensidade do sintoma (Pavan, 2007).

4.8 INTERVENÇÕES

4.8.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS)

A tDCS foi administrada por 30 minutos (2 mA; 0,057 mA/cm²) com dois eletrodos de 35 cm² em esponjas umedecidas com solução salina, conectados a um estimulador elétrico (Neuroconn®, Alemanha). O ânodo foi posicionado sobre o córtex motor primário esquerdo (C3, sistema 10/20 do EEG) e o cátodo sobre a região supraorbital contralateral (figura 3). No grupo sham, a configuração foi idêntica, porém a estimulação ativa durou apenas 30 segundos, mantendo os eletrodos no local por 30 minutos. Após cada sessão, os participantes responderam a um questionário sobre possíveis efeitos adversos e foram solicitados a indicar a qual grupo (real ou sham) acreditavam pertencer.

Figura 3: posicionamento dos eletrodos na aplicação da tDCS



Legenda: (A) Aparelho de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) demonstrando o posicionamento de C3 e supraorbital direito. (B) Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos para EEG.

Fonte: (A) Adaptado por OPENAI de Proibrás (2025) (B) トマトン124 (Tomaton 124) (2010)

4.8.2 Exercício aeróbico

O exercício aeróbico foi realizado simultaneamente à tDCS, em esteira ergométrica (Biodex, EUA) durante 30 minutos. A frequência cardíaca (FC) foi monitorada continuamente. Os cinco primeiros minutos foram de aquecimento (50–60% FC máxima), seguidos por 20 minutos de exercício (64–76% FC máxima) e cinco minutos de desaquecimento (<60% FC máxima). A FC máxima foi estimada pela fórmula de Tanaka et al. (2009) ou, em usuários de betabloqueadores, pela fórmula de Brawner et al. (2004). A percepção subjetiva de esforço foi monitorada com a escala BORG a cada cinco minutos (Cavallazzi, 2005).

O exercício podia ser interrompido caso o participante solicitasse pausa ou apresentasse sinais de risco, incluindo FC >85% da máxima, pressão arterial elevada (PAS >180 mmHg, PAD >100 mmHg), febre >37,8°C, dor no peito, dispneia intolerável, câibras, instabilidade de marcha, sudorese excessiva ou palidez. Durante pausas, o tempo de exercício era retomado do ponto em que o participante havia interrompido.

Figura 4: intervenção do estudo



Legenda: participante do presente estudo, durante processo de intervenção, caminhando na esteira enquanto os eletrodos da tDCS estão posicionados e a sua frequência cardíaca é monitorada através do oxímetro de pulso.

4.9 Análise dos dados

Os desfechos clínicos foram inicialmente avaliados quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos (tDCS real vs. sham) foram realizadas com o teste de Mann-Whitney, enquanto as análises intragrupo (ex. pré vs pós-intervenção) pelo teste de Wilcoxon. Para variáveis medidas em diferentes momentos, aplicou-se o teste de Friedman. Para investigar a associação entre tipo de intervenção, ocorrência de efeitos adversos e a percepção subjetiva de melhora, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Todas as análises estatísticas foram realizadas no SPSS versão 26.0, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para o caso de descontinuidade no estudo, a imputação simples de dados seguiu o princípio da análise por intenção de tratar, considerando a medida imediatamente anterior, a fim de garantir a inclusão de todos os participantes alocados. O cálculo amostral, conduzido com o software G*Power 3.1.9.7, teve como parâmetros um teste t para amostras independentes, bicaudal, nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e poder estatístico de 80% ($1 - \beta = 0,80$). Foram realizadas duas estimativas com base nos escores das escalas EVA e MFIS.

5 RESULTADOS

A presente dissertação apresenta como resultado, o seguinte artigo:

ARTIGO 1 – *Transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise as a strategy for managing fatigue and pain in long COVID: a feasibility study; submetido no The Journal of Pain; Percentil 84% no Scopus, Qualis A1 (APÊNDICE A).*

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação teve como principal objetivo avaliar a viabilidade da realização de um ensaio clínico randomizado com pacientes acometidos pela COVID longa, utilizando a tDCS e o exercício aeróbico como potenciais estratégias terapêuticas para o manejo da dor e da fadiga nesse público. Observou-se que os métodos empregados demonstraram ser seguros, bem tolerados e que podem ser replicados em futuros ensaios clínicos definitivos. Porém, é necessária uma maior atenção para algumas métricas, como retenção e recrutamento de participantes, com estratégias que combine mais com o estilo de vida desta população, que em sua maioria está com uma rotina habitual, apesar dos sintomas pós-COVID ainda estarem presentes.

A aplicabilidade dos métodos demonstrou ser segura e viável para os desfechos de fadiga e dor. Sendo necessário um tamanho amostral maior para observar a potencialidade de efeitos estatisticamente significativos nos desfechos clínicos. O presente estudo mostra a importância de ter um olhar mais cuidadoso e atento para esta população que sofre com os efeitos prolongados da COVID-19 de forma silenciosa perante a sociedade. Os sintomas estão presentes, porém não são incapacitantes ao ponto de precisar ter uma mudança na rotina. A fisioterapia ainda tem muito o que contribuir para esta população e a tDCS em conjunto com o exercício aeróbico são instrumentos promissores para melhorar a qualidade de vida dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

- ARAIN, M. et al. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. **BMC Medical Research Methodology**, v. 10, n. 67, p. 1–7, 2010.
- AYUB, S. et al. Non-opioid psychiatric medications for chronic pain: systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pain Research (Lausanne)**, [S.l.], v. 5, p. 1398442, 10 out. 2024.
- AZARKOLAH, A. et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation on pain level and disability of patients with fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials with parallel-group design. **Brain Sciences**, v. 13, n. 4, p. 642-655, 2023.
- BAI, B. et al. Effects of aerobic training on cardiopulmonary fitness in patients with long COVID-19: a randomized controlled trial. **Trials**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 2024.
- BARBOSA, F. et al. Fadiga na pessoa com sequelas da COVID-19, uma proposta de reabilitação: Estudo de Caso. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 5, n. 1, p. 40-50, 2022.
- BARBOZA, A. P. et al. COVID longa: estudo multicêntrico brasileiro. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, supl. 1, p. 102899, out. 2023.
- BEN EZZDINE, L. et al. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: a comprehensive review of exercise interventions, cognitive training, and AI applications. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1502417.
- BENITES, G. M.; BAGIO, T. M.; FILHO, J. M. Manifestações reumatológicas na Síndrome Pós-COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, ed. 1, e11451, 2023.
- BEHRAD, S. et al. The effect of physical exercise on circulating neurotrophic factors in healthy aged subjects: A meta-analysis and meta-regression. *Experimental Gerontology*, v. 196, 112579, 2024. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112579.
- BORGES, M. B. et al. Efeito do sintoma fadiga na ansiedade e depressão de indivíduos com acidente vascular encefálico. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 10, n. 3, p. 66267-66277, 2022.
- BRAGA, D. D. et al. Questionnaires for assessing fatigue in workers: a systematic literature review. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, e9799107469, 2020.
- BRAWNER, C. A. et al. Predição da frequência cardíaca máxima entre pacientes com doença coronariana recebendo terapia de bloqueio β -adrenérgico. **Jornal Americano do Coração**, v. 148, n. 5, p. 910-914, 2004.
- BUARQUE, Chico. Apesar de Você. In: BUARQUE, Chico. Apesar de Você. Rio de Janeiro: Philips, 1970. 1 disco sonoro.
- CARDENAS-ROJAS, A. et al. Noninvasive brain stimulation combined with exercise in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 4, p. 401-412, 2020. DOI: 10.1080/14737175.2020.1738927.
- CASANOVA-RODRÍGUEZ, D. et al. Aerobic exercise prescription for pain reduction in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pain**, v. 29, n. 1, p. 1-13, 2025.
- CAUMO, W.; FRANCA, B. R.; ORZECOWSKI, R. et al. Estimulação transcraniana por corrente contínua domiciliar versus placebo para fibromialgia: um ensaio clínico randomizado. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 6, e2514262, 2025. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.14262>

CAVALLAZZI, T. G. de L. Avaliação do uso da Escala Modificada de Borg na crise asmática. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 39-45, 2005.

CAVENAGHI, V. B. et al. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 58, n. 1, p. 29-33, 2013.

CEFIS, M. et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 16, p. 1-13, 2023. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1256781. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10585026/>

CHALAH, M. A. et al. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. **Journal of Neural Transmission (Vienna)**, v. 127, n. 1, p. 55-63, 2020.

CHI-WEN, C. et al. Occupational Performance Coaching With Parents to Promote Community Participation of Young Children With Developmental Disabilities: Protocol for a Feasibility and Pilot Randomized Control Trial. **Children and Health**, section of Frontiers in Pediatrics, v.9 2021.

CHOU, R. et al. Opioid treatments for chronic pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. (Comparative Effectiveness Review, No. 229.) Evidence Summary.

DAY, P.; TWIDDY, J.; DUBLJEVIĆ, V. Present and Emerging Ethical Issues with tDCS use: A Summary and Review. **Neuroethics**, v. 16, n. 1, p. 119-129, 2023.

DE DONCKER, W.; ONDOBAKA, S.; KUPPUSWAMY, A. Effect of transcranial direct current stimulation on post-stroke fatigue. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 8, p. 2831-2842, 2021.

DE LIMA, M. C. et al. O EXERCÍCIO FÍSICO NA REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR PÓS-COVID-19. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 5, p. 2928-2948, 2023.

ELDRIDGE, S. M. et al. Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: Development of a conceptual framework. **PLoS One**, v. 11, n. 3, e0150205, 2016.

EL MOUSSAOUI, M. et al. An emerging cause of chronic fatigue and pain: post-COVID-19 condition or long COVID. **Revue Medicale de Liege**, v. 78, n. 5-6, p. 299-304, 2023.

ESCOBAR, C. M. T.; MELO, V. C. J. Síndrome post-covid, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, una revisión bibliográfica desde enero 2020 hasta enero 2022. **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, v. 7, n. 2, p. 2381-2393, 2023.

FERREIRA, K. A. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 505-511, 2011.

FERRER, M. et al. Regular Practice of Moderate Physical Activity by Older Adults Ameliorates Their Anti-Inflammatory Status. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1780, 2018.

FINLAYSON, M.; AL-MASHITA, L.; SANDHU, R. Diversidade de participantes em ensaios clínicos de intervenções de reabilitação para pessoas com esclerose múltipla: uma revisão de escopo. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 29, n. 9, p. 1149-1157, 2023. DOI: 10.1177/13524585231189670.

FIORE, E. et al. Dolor musculoesquelético en supervivientes del COVID-19 tras la hospitalización: Una breve revision. **Retos**, n. 44, p. 789-795, 2022.

GÓMEZ, L. et al. Successful Treatment of Post-COVID Symptoms With Transcranial Direct Current Stimulation. **Primary Care Companion for CNS Disorders**, v. 23, n. 6, p. 29334, 2021.

HANSON, S. W. et al. Estimativas globais de indivíduos com fadiga persistente e grupos de sintomas cognitivos e respiratórios após COVID-19 sintomático em 2020 e 2021. **JAMA: Network**, v. 328, n. 16, p. 1604-1615, 2022.

HULLEY, S. B. et al. **Designing clinical research**. 3. ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 367 p.

JAGADISH, A. et al. Transcranial direct current stimulation for fatigue in neurological conditions: A systematic scoping review. **Physiotherapy Research International**, v. 29, n. 1, p. e2042-e2050, 2024.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5329, 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. CENTER FOR SYSTEMS SCIENCE AND ENGINEERING. **COVID-19 Dashboard**. 2023. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 3 set. 2023.

KADOSH, R. C. et al. The neuroethics of non-invasive brain stimulation. **Current Biology**, v. 22, n. 4, p. R108-R111, 2012.

KJEVERUD, A. et al. Trajectories of fatigue among stroke patients from the acute phase to 18 months post-injury: A latent class analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 4, p. e0231709, 2020.

KO, M. H. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation. **Brain Neurorehabil**, v. 14, n. 1, p. e9, 2021. DOI: 10.12786/bn.2021.14.e9.

LEITE, L. M. S. et al. Evidências Científicas Relacionadas ao Exercício Físico e Síndrome Pós Covid-19. **Saúde em Foco**, v. 9, n. 1, p. 106-118, 2022.

LEON, A. C.; DAVIS, L. L.; KRAEMER, H. C. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 5, p. 626-629, 2011.

LI, C. et al. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 233, p. 1-19, 2023. DOI: 10.1186/s12974-023-02753-6. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-023-02753-6>

LINNHOFF, S. et al. The therapeutic potential of non-invasive brain stimulation for the treatment of Long-COVID-related cognitive fatigue. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 935614, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935614.

MALTEZOU, H. C. et al. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. **Vaccines**, v. 9, n. 5, p. 497, 2021.

MARCIANÒ, G. et al. The pharmacological treatment of chronic pain: From guidelines to daily clinical practice. **Pharmaceutics, Basel**, v. 15, n. 4, p. 1165, 6 abr. 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041165.

MARTORELLA, G. et al. Self-administered transcranial direct current stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. **Brain Stimulation**, v. 15, n. 4, p. 1007-1015, 2022.

MATIOLI, M. R. **A qualidade de vida relacionada à saúde e os aspectos emocionais de sobreviventes à COVID-19, após alta da Unidade de Terapia Intensiva, sob as perspectivas da psicanálise de orientação lacaniana e das ciências da saúde**. 2021. Tese (Doutorado em Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

MENG, X. et al. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1-9, 2023. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1250723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002258/>

MISSÉ, R. et al. Transcranial direct current electrical stimulation in combination with aerobic exercise is effective in reducing fatigue and pain in post-COVID-19 systemic autoimmune rheumatic patients. **Research Square**, 25 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1008362/v1>. Acesso em: 3 set. 2023.

MISSÉ, R. G. et al. Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua em combinação com exercício aeróbico: um estudo piloto em pacientes reumáticos autoimunes sistêmicos pós-COVID-19. **World Journal of Rheumatology**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2023. DOI: 10.5499/wjr.v11.i1.1.

MOSHFEGHINIA, R. et al. The effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) on pain intensity of patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 23, n. 1, p. 395, 2 nov. 2023. DOI: 10.1186/s12883-023-03445-7.

MONTEIRO, T. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on COVID-19 neurological symptoms: a mini-review. **Principles and Practice of Clinical Research: A Global Journal of Clinical Research**, v. 8, n. 4, p. 81-85, 2022.

MOURA, C. C. et al. Fatores Físicos e emocionais associados à severidade da dor crônica nas costas em adultos: estudo transversal. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 31, p. e20200547, 2022.

MUÑOZ-PAREDES, I. et al. Influence of transcranial direct current stimulation and exercise on fatigue and quality of life in multiple sclerosis. **Healthcare, Basel**, v. 10, n. 5, p. 1-12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10050877>.

OLIVER-MAS, S. et al. Transcranial direct current stimulation for post-COVID fatigue: a randomized, double-blind, controlled pilot study. **Brain Communications**, v. 5, n. 2, fcad117, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A condição pós-COVID-19 - Definição de caso clínico**. Genebra: OMS, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acesso em: 3 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Atualização epidemiológica semanal sobre COVID-19: 1º de setembro de 2023**. Genebra: OMS, 2023. ed. 158.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavírus disease (COVID-19) pandemic**. 2023. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acesso em: 3 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Plataforma Clínica Global da COVID-19 Case Report Form (CRF) Post COVID-19**. Washington, D.C.: OPAS, 2021.

PARKER, T. et al. Paired Acute Invasive/Non-invasive Stimulation (PAINS) study: A phase I/II randomized, sham-controlled crossover trial in chronic neuropathic pain. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 6, p. 1576-1585, 2021. DOI: 10.1016/j.brs.2021.10.384.

PAVAN, K. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3b, p. 669-673, 2007.

PLISZKA, A. G. Modafinil: a review and its potential use in the treatment of long COVID fatigue and neurocognitive deficits. **American Journal of Psychiatry Residents' Journal**, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 5-7, 28 jun. 2022.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 3, p. 869-875, 2021.

RAZAZIAN, N. et al. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 20, n. 1, p. 93, 2020.

RODRIGUES, T. **Os efeitos do exercício físico na fadiga mental pós-viral da Covid-19: um estudo piloto**. 2021. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, 2021.

RUDROFF, T. et al. tDCS improves perceptions of fatigue in patients with Post-COVID-19-symptoms that are less than 6 months post-infection. **Brain Stimulation**, v. 16, n. 1, p. 249, 2023.

SANTANA, K. et al. Non-invasive brain stimulation for fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC). **Brain Stimulation**, v. 16, n. 1, p. 100-107, 2023.

SAPKOTA, H. R.; NUNE, A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. **Clinical Rheumatology**, v. 41, n. 2, p. 337-348, 2022.

SCHMIDT, B. et al. Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). **Estudos de Psicologia**, v. 37, e200007, 2020.

SHARMA, S. et al. Determining minimal clinically important differences in ecological momentary assessment measures of fatigue in people with multiple sclerosis. **Quality of Life Research**, [S. l.], 2025. Publicação online antecipada. DOI: 10.1007/s11136-025-03948-5.

SILVA-FILHO, E. et al. Transcranial direct current stimulation as a strategy to manage COVID-19 pain and fatigue. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 1, p. 96-98, 2021. DOI: 10.1590/1806-9282.67.01.20200671.

SRIRAMAN, A.; OISHI, T.; MADHAVAN, S. Timing-dependent priming effects of tDCS on ankle motor skill learning. **Brain Research**, v. 1581, p. 23–29, 22 jul. 2014. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.07.021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587845/>.

SU, S. et al. Effect of aerobic exercise on cardiopulmonary fitness among people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 26, n. 1, p. 1-15, 2025.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 37, n. 1, p. 153-156, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).

TANAKA, S. et al. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 196, n. 3, p. 459-465, 2009.

TUFTS, J. et al. The cost of primary care consultations associated with long COVID in non-hospitalised adults: a retrospective cohort study using UK primary care data. **medRxiv**, 2023. Preprint. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2023.01.27.23284988>. Acesso em: 30 jun. 2025.

VESPASIANO, B. S.; DIAS, R.; CORREA, D. A. A utilização do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) como ferramenta diagnóstica do nível de aptidão física: uma revisão no Brasil. **Saúde em Revista**, v. 12, n. 32, p. 49-54, 2012.

VIDONI, E. D. et al., Adverse events during a 12-month multisite dose-response aerobic exercise intervention. **Exercise, Sport and Movement**, 2025.

VOET, N. B. et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, CD003907, 2019.

WANG, R. et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1-12, 2023. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1121533. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36850004/>

WORKMAN, C. et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Post-COVID-19-Fatigue. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 6, p. 1672-1673, 2021.

WU, P.-J. et al. The distinct and potentially conflicting effects of tDCS and tRNS on brain connectivity, cortical inhibition, and visuospatial memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 18, 2024. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1415904.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, e2072020, 2020.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

ZIMMERMAN, A.; LAITMAN, A. Safe management of adverse effects associated with prescription opioids in the palliative care population: a narrative review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 10, p. 2746, 2024.

7 APÊNDICES

7.1 APÊNDICE A – ARTIGO: TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ASSOCIATED WITH AEROBIC EXERCISE AS A STRATEGY FOR MANAGING FATIGUE AND PAIN IN LONG COVID: A FEASIBILITY STUDY

Transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise as a strategy for managing fatigue and pain in long COVID: a feasibility study

Patrícia Lopes¹ / Livia Shirahige PhD¹ / Bárbara Lima¹ / Beatriz Rithiely¹ / Victor Spiandor Beretta PhD²/Daniele Piscitelli PhD³ /Fabio Lira PhD²/ Kátia Monte-Silva PhD¹

¹ UFPE- Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

²Unesp - Universidade Estadual Paulista Presidente Prudente, São Paulo, Brazil

³University of Connecticut, Storrs, CT, USA

Corresponding author

Katia Monte-Silva

monte.silva@ufpe.br

Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n- Cidade Universitária

CEP: 50670-901 Recife- Pernambuco- Brasil

Abstract

Objectives: to evaluate the feasibility of a two-week protocol that combines transcranial direct current stimulation (tDCS) and aerobic exercise, investigating its potential to reduce symptoms of fatigue and/or pain in individuals with long COVID.

Methods: participants with long COVID were randomized (1:1) to real or sham tDCS combined with aerobic exercise. Each participant completed 13 sessions: baseline evaluation, 10 intervention sessions (tDCS + treadmill exercise), and two follow-ups (72 h and 20 days post-intervention). tDCS (2 mA, 30 min) was applied over left motor primary cortex with the cathode over the contralateral supraorbital region; sham stimulation lasted 30 s. Aerobic exercise was performed concurrently on a treadmill at 64–76% of maximum heart rate. Feasibility was assessed through process (recruitment, eligibility, retention), resources (adherence, assessment time), management (perceived benefits on pain/fatigue), and safety (adverse events). Clinical outcomes included pain (BPI, VAS) and fatigue (MFIS).

Results: of 76 individuals contacted, 44 were screened and 36 were eligible (81.8%). Ten were randomized (5 real tDCS, 5 sham), and eight completed the protocol (retention 80%). Adherence was high, with all participants completing ≥ 8 sessions, and assessment times remained below the 120-minute threshold. Perceived benefit was reported by 90% of participants. No severe adverse events occurred, although mild effects were common during evaluation and intervention. Pain (BPI, VAS) and fatigue (MFIS) outcomes showed no significant differences between groups, though both reported improvements over time. Sample size calculations suggested 342 participants would be required for pain outcomes and 34 for fatigue to adequately power future trials

Conclusions: this pilot study demonstrated that a clinical trial investigating the combined effects of tDCS and aerobic exercise in individuals with long COVID is feasible, safe, and acceptable. All predefined feasibility domains (process, resources, management, and safety) were met, with high adherence, no severe adverse effects, and positive perceptions of benefit. Although no significant differences were observed between real and sham stimulation for pain or fatigue outcomes, trends toward symptom improvement support the rationale for further investigation. Future trials with larger sample sizes are warranted to establish the efficacy of this combined intervention in long COVID rehabilitation.

KEYWORDS

feasibility study, long COVID, post acute COVID 19 syndrome, fatigue, pain, transcranial direct current stimulation, tDCS, neuromodulation

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic not only resulted in significant loss of life and overwhelmed global healthcare systems, but also left millions of people with persistent disorders. Among these, long COVID, characterized by the persistence of symptoms for months after the acute phase of infection, remains highly prevalent and frequently associated with substantial activity limitations (Ford et al., 2023). Among the most debilitating symptoms are chronic fatigue and muscle pain, which significantly impair the quality of life of affected patients (WHO, 2021; Santos et al., 2023). In this context, identifying effective interventions to manage the symptoms of long COVID is a subject of continued investigation and clinical practice development (Zeraatkar et al., 2025). Growing evidence suggests that supervised physical exercise may play a fundamental role in functional recovery and improving the quality of life of these individuals (Jimeno-Almazán et al., 2021). However, the severity of fatigue and pain often significantly hinders individuals' adherence to regular exercise programs.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has emerged as a promising complementary therapy that modulates cortical excitability and alleviates symptoms such as pain and fatigue (Linnhoff et al., 2022). Previous studies in chronic conditions such as multiple sclerosis, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome have demonstrated the safety and efficacy of tDCS in reducing pain and fatigue (Caumo, et al., 2025; Oliver-Mas et al., 2023; Santana et al., 2023; Arroyo-Fernández et al., 2022; Ashrafi; Mohseni-Bandpei & Seydi, 2020; Chalah et al., 2020; Cavenaghi et al., 2013). Although both interventions show promising results when applied separately, challenges such as low adherence to exercise programs due to fatigue and pain, and the variable clinical response to tDCS, remain important limitations. In this scenario, the combined application of tDCS and physical exercise has been proposed as a strategy to enhance therapeutic outcomes .

The rationale for combining tDCS with physical exercise lies in the potential for mutual potentiation of their neuromodulatory effects. Both interventions have been shown to influence cortical excitability, neurotransmitter systems, and neuroplastic processes (Wu et al., 2024; Behrad et al., 2024; Ben Ezzdine et al., 2025). When applied together, they may enhance synaptic plasticity, facilitate functional reorganization, and promote tissue repair, thereby amplifying clinical benefits compared to either technique alone (Wang et al., 2021; Almeida et al., 2024; Marchiotto et al., 2025). Building on this evidence, studies suggest that combining tDCS with physical exercise may amplify therapeutic outcomes compared to either intervention alone (Talar et al., 2022; Wang et al., 2021). Nevertheless, the current literature on the combined efficacy of these two approaches in treating long COVID remains limited, underscoring the need for further investigation.

Despite the promising potential of combining tDCS and physical exercise for individuals with long COVID, the end of the COVID-19 public health emergency introduces additional contextual and logistical challenges for implementing such interventions. The heterogeneity of symptoms, variability in disease duration, and functional limitations can all affect adherence, safety, and treatment response. Conducting a feasibility study is therefore a critical step to evaluate recruitment strategies, adherence, tolerability, and preliminary clinical effects, providing critical information to guide the design of adequately powered randomized controlled trials.

Therefore, this study aims to assess the feasibility of a randomized controlled trial evaluating the combined effects of tDCS and aerobic exercise on reducing fatigue and pain in individuals with long COVID-19. By exploring this innovative therapeutic approach, we aim to advance the development of effective strategies with the potential to increase the quality of life of this population.

METHODS

Study design

This feasibility study was conducted at the Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), in Recife, Pernambuco and the Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) in Presidente Prudente, São Paulo, with individuals affected by long COVID from March 2023 to October 2024. The research protocol was approved by the local UFPE's Ethics and Research Committee (n. 6.131.537) and registered at ClinicalTrials.gov (ID: NCT06074848). All participants provided written informed consent before enrolling in the study.

Recruitment

Individuals with long COVID were recruited for this study from various sources, including social media advertisements, a local television network, clinics and health centers in Recife-PE and Presidente Prudente-SP. Additionally, databases of individuals with long COVID who had previously volunteered for studies at the Universities were used for recruitment.

Participants

Eligible participants were adults aged >18 years old who had experienced persistent symptoms of fatigue and/or any type of pain for at least two months following a SARS-CoV-2 infection that occurred at least three months prior to their study participation. Participants were excluded if they presented clinical instability (e.g., acute inflammatory conditions); had diagnoses of diseases likely to influence symptoms (including metabolic disorders, multiple sclerosis, fibromyalgia, or stroke); had pre-existing cardiorespiratory, metabolic, or neurological conditions prior to COVID-19; a history of substance or alcohol abuse; use of medications that might affect the study outcomes (e.g., anti-inflammatories or antibiotics); changes in medications potentially impacting central nervous system function within the three months before the intervention; or contraindications to tDCS, such as metallic implants in the skull or central nervous system.. After the study began, participants were excluded if they experienced serious adverse effects, defined as any condition that significantly affected their health, following the intervention, if they chose to discontinue their participation, or if they had more than two absences during the intervention process.

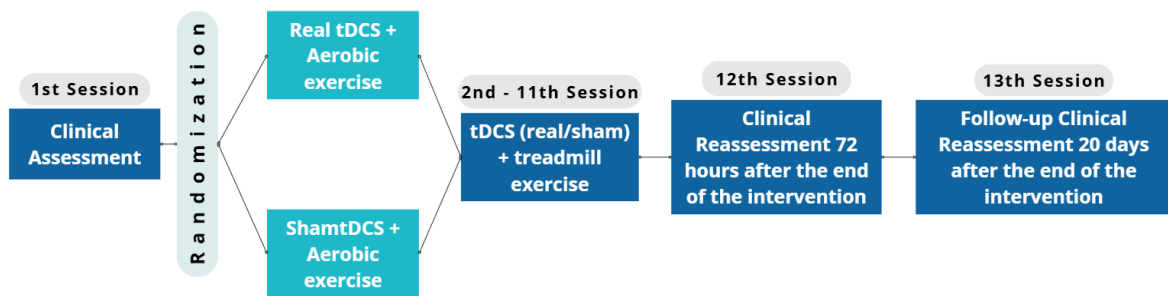
Experimental Procedures

After eligibility screening, participants who agreed to participate in the study underwent a clinical evaluation. They were then randomly assigned to one of two groups in a 1:1 ratio: those who received real tDCS combined with physical exercise and those who received sham tDCS combined with physical exercise. Randomization and allocation of individuals into groups were performed by a researcher not involved in the study, using a random sequence generated via: www.randomizer.org. To ensure the blinding of both the evaluator and the participant, group allocations were placed in opaque, sealed, and numbered envelopes, accessible only to the researchers responsible for administering the stimulation. A researcher not involved in the clinical evaluation of participants was responsible for administering the tDCS.

Each participant completed 13 sessions. Data was collected using the RedCap® online platform. In the first session, initial evaluations were conducted to characterize the sample and the clinical outcomes of the study. From the second to the eleventh session, participants received

interventions according to the randomization. Each participant completed ten intervention sessions (tDCS real or sham + aerobic exercise), administered five times a week for 30 minutes over two weeks. In the twelfth session of the study, 72 hours after the end of the intervention (re-evaluation), and in the thirteenth session, 20 days after the end of the intervention (follow-up), the clinical outcome evaluations were repeated (Figure 1).

Figure 1 - Study Design



Legend: flowchart illustrating the order and structure of the study stages.

Sample characterization

We collected information on age and sex to characterize the study sample. The clinical situation of COVID-19 was described using the two modules of the Case Report Form – CRF (Post COVID-19) from the Pan American Health Organization (PAHO). Module 1 includes demographic data and clinical information related to the acute COVID-19 episode, including a WHO clinical classification into mild, moderate, severe, and critical, based on clinical records reported by the participants. Module 2 contains questions regarding the participant's vaccination status, occupational, and functional status. Based on these questionnaires, it is possible to identify the participants' status during their COVID-19 episodes, the level of support required in each case, and the main symptoms and characteristics of each episode (PAHO, 2021).

A short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was applied to identify the participants' level of physical activity before starting treatment. This questionnaire is used to identify whether the participant leads an active physical lifestyle. It allows for estimating the weekly time spent on vigorous and moderate physical activities and walking. Individuals were classified according to physical activity level as very active, when performing vigorous activity at least three times per week for 20 minutes or combining vigorous, moderate, and walking activities on five or more days per week for at least 30 minutes; active, when accumulating at least 150 minutes per week though with lower frequency or duration; irregularly active, when engaging in physical activity but insufficient to be considered active, subdivided into type A when meeting at least one criterion of frequency or duration and type B when meeting none; and insufficiently active, when not performing any physical activity for at least 10 continuous minutes during the week (Vespasiano; Dias; Correa, 2012).

FEASIBILITY OUTCOME

Feasibility indicators

Issues such as incompatibility with time availability for participation, dropouts, total time for evaluation, re-evaluation, intervention, and follow-up were investigated, as well as the application of an improvement perception questionnaire. This process aimed to assess the feasibility of the study concretely (Hulley, 2007). To evaluate the feasibility of our clinical trial, indicators related to processes, resources, management, and safety were considered critical (Hulley, 2007; Chi-Wen et al., 2021). These indicators are summarized in Box 1.

Regarding process indicators, feasibility was evaluated by measuring the total recruitment rate, eligible recruitment rate, and retention rate. Total recruitment was determined by the absolute number of participants with long COVID contacted within a defined period, considering as a success criterion the recruitment of at least 50% of the people who were contacted about the research. The eligible recruitment rate, representing the percentage of enrolled participants who met the study's inclusion criteria, had a target of >20% of the recruited participants. The retention rate (i.e., the proportion of participants who completed the study) was also monitored, with a success criterion of >60% (Chi-Wen et al., 2021). Together, these metrics provide a comprehensive understanding of participant flow and the operational feasibility of the trial design.

Resource-related feasibility was examined through adherence metrics and the average time required for evaluation, re-evaluation, and follow-up. Adherence metrics assessed the consistency with which participants complied with the prescribed intervention or study protocol. This indicator helps determine whether the intervention's demands or the protocol's complexity may present barriers to feasibility. The predefined success indicator for adherence was at least >75% of participants attending a minimum of eight intervention sessions. Additionally, the average time required for evaluation, re-evaluation, and follow-up was recorded, with the goal of maintaining these procedures at or below two hours each.

Monitoring management and safety dimensions ensures that the trial can be conducted responsibly while maintaining participant trust and compliance. In terms of management, perception of benefits after treatment, gathered through participant feedback, serves as a management indicator, providing insights into how participants value the intervention and its potential outcomes. A five-point Likert scale, ranging from “no improvement” to “extremely significant improvement,” was used to assess perceived changes in pain or fatigue at re-evaluation and follow-up. A success indicator of 85% of participants reporting perceived benefits was established.

To evaluate study safety during the assessments, adverse effects were monitored at baseline and re-evaluation by asking participants about symptoms such as fatigue, impatience, difficulty understanding questions or tests, loss of focus, psychological discomfort (e.g., anxiety, distress, or emotional unease), excessive assessment duration, hunger, headache, and bodily pain. Feasibility was determined by the occurrence of serious adverse events, defined as those that would prevent a participant from continuing in the study.

The adverse effects of the intervention were monitored in real-time throughout the entire process, observing the occurrence of any severe event resulting from tDCS, such as seizures, which would lead to the interruption of the stimulation. In addition, adverse effects of the intervention were also assessed by asking participants whether they had experienced any of the following symptoms during the intervention: scalp pain, headache, neck pain, tingling, itching, burning sensation, drowsiness, metallic or iron taste in the mouth, fatigue, difficulty concentrating, acute mood swings, or any other problems the participant wished to report, such as joint discomfort, muscle fatigue, and excessive tiredness that could be related to the practice of physical activity. Participants were asked to respond on a four-point Likert scale as follows: 0 (none - I did not experience the sensation

addressed); 1 (mild - I experienced the sensation addressed); 2 (moderate - I experienced the sensation addressed); 3 (strong - I experienced the sensation addressed to a considerable degree) (Parker et al., 2021). Severe adverse effects were considered those that scored three (3) on the scale reported above, which led to the interruption of the stimulation. For the safety assessment, the success criterion was defined as the absence of serious adverse events.

Box 1: indicators for assessing the feasibility of a clinical trial

Feasibility Indicators for Clinical Trials	Evaluation Measures	Criteria for Success
Process (i) Total recruitment rate (ii) Eligible recruitment rate (iii) Retention rate	(i) Absolute number of people contacted about the research. (ii) Participants eligible to participate in the study (iii) Participants until the end of the research	(i) Recruitment for the eligibility screening of at least 50% of the people contacted about the research. (ii) > 20% of recruited participants for the eligibility screening (iii) 60% of the participant completing the study
Resources (i) Adherence rate (ii) Average initial evaluation time (iii) Average re-evaluation time (iv) Average follow-up time	(i) Measures the participant's ability to adhere to the study protocols (ii) Average time in hours and minutes of evaluation (iii) Average time in hours and minutes of re-evaluation (iv) Average time in hours and minutes of follow-up	(i) $\geq 75\%$ of participants attend at least 8 intervention sessions (ii) Average evaluation time < 2 hours (iii) Average re-evaluation time < 2 hours (iv) Average follow-up time < 2 hours
Management (i) Perception of benefits after treatment in pain or fatigue at re-evaluation and follow-up	(i) Number of participants who perceived benefits from the treatment	(i) 85% of participants enrolled in the study perceive benefits from the treatment

Treatment Safety		
(i) Safety of the evaluation	(i) number and % of participants reporting severe adverse effects	(i) Absence of severe adverse effects
(ii) Safety of the intervention	(ii) number and % of participants reporting severe adverse effects	(ii) Absence of severe adverse effects

CLINICAL OUTCOMES

Pain measures

Pain was assessed using two outcome measures: the Brief Pain Inventory (BPI) and the Visual Analog Scale (VAS). The BPI, on a scale from 0 (no pain/no interference) to 10 (worst possible), evaluates pain intensity, its impact on daily activities, the use of analgesics, and the amount of pain relief after analgesic use in the past 24 hours and the past week. Scores are calculated by averaging the total items; the lower the score, the better the results (Ferreira et al., 2011). The VAS assesses pain intensity using a numbered ruler from 0 to 10 and is divided into three parts, characterizing mild, moderate, and severe pain. The lower the VAS value, the less pain the participant experiences.

Fatigue measures

Fatigue was assessed using the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The MFIS is a scale that contains 21 items that analyze cognitive, physical, and psychosocial aspects. The physical domain allows scores from 0 to 36, the cognitive domain from 0 to 40, and the psychosocial domain from 0 to 8. The total MFIS score is given by the sum of the three domains and ranges from 0 to 84 points. Scores below 38 correspond to the absence of fatigue, and above this value, the higher the score, the greater the degree of fatigue of the individual (Pavan et al., 2007).

INTERVENTIONS

Transcranial direct current stimulation

tDCS was applied using two electrodes connected to an electrical stimulator (Neuroconn®/Germany) for 30 minutes (2 mA; 0.057 mA/cm², ramp time of 10 seconds). Electrodes of 35 cm² were used, wrapped in sponges soaked with saline solution. The anode was positioned over the area corresponding to the left primary motor cortex (C3 according to the 10/20 electrodes positioning system) and the cathode over the contralateral supraorbital region. In the sham tDCS, the same parameters and setup as the real stimulation were used; however, the application time was 30 seconds, with the electrodes kept in place for 30 minutes. At the end of each session, participants completed a standardized questionnaire to report potential adverse events and underwent a blinding assessment, in which they were asked to indicate whether they believed they had been allocated to the real or sham tDCS group.

Aerobic exercise

Aerobic exercise was conducted in conjunction with the application of tDCS, using a stationary treadmill (Biodex Medical Systems, Inc., New York, USA) during the 30 minutes. A heart rate (HR) monitor was positioned on the participants to control HR during exercise. The initial five minutes of exercise were for warm-up, targeting 50-60% of maximum HR. After the first five minutes, the treadmill speed was adjusted so that the participant maintained an HR of 64-76% of maximum HR. The final five minutes were for cool-down, targeting below 60% of maximum HR. To determine the maximum HR, the formula by Tanaka et al. (2009) was used: maximum HR = $208 - 0.7 \times \text{age}$ (Tanaka et al., 2009). For participants using beta-blockers, the following formula proposed by Brawner et al. (2004) was used: maximum HR = $164 - (0.7 \times \text{age})$ (Brawner et al., 2004). The rating of perceived exertion using the BORG scale was also monitored every five minutes during exercise by the HR (Cavallazzi, 2005).

If the participant chose to stop the treadmill session, the treadmill was turned off, and the participant remained seated until the end of the tDCS application. If the participant chose to take a rest break, they could remain seated and return when ready. Aerobic exercise was not conducted if the resting HR was over 120, systolic blood pressure over 180 mmHg, diastolic blood pressure over 100 mmHg, and/or fever $> 37.8^{\circ}\text{C}$. Additionally, exercise was immediately stopped if the participant reported chest pain, intolerable dyspnea, leg cramps, showed a staggering gait, excessive sweating (diaphoresis), appeared pale or gray, and/or had an HR increase to 85% of the maximum.

Clinical outcomes analyses

All data related to clinical outcomes were analyzed for normality using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney test was used for intergroup analysis (real tDCS vs. sham), the Wilcoxon test was used for intragroup analysis (pre- and post-intervention evaluation), and the Friedman test was applied for comparing repeated measures across multiple time points. The Chi-square test and Fisher's Exact test were used to check the analysis of adverse effects and perception test. All statistical analyses were conducted using SPSS software version 26.0, and a significance level of 95% ($p < 0.05$) was considered.

Simple data imputation was performed based on an intention-to-treat analysis, using the previous measure or using the prior measure, ensuring that all participants allocated to the groups were included in the analysis. A sample size calculation was conducted to support future studies, using the G*Power 3.1.9.7 software. Independent samples t-tests (two-tailed) were considered, with a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$) and a statistical power of 80% ($1 - \beta = 0.80$). Two separate calculations were performed based on the scores of two different scales: the VAS and MFIS.

RESULTS

A total of 76 individuals were recruited, and 44 were assessed for eligibility, of whom 34 were excluded (8 did not meet inclusion criteria, 14 declined to participate, and 12 for other reasons, mainly time unavailability). Ten participants accepted to participate in the study and were randomized to the real tDCS group ($n = 5$) or the sham tDCS group ($n = 5$). In the Sham tDCS group, two participants were lost to follow-up. The final analysis included 10 participants (5 Real tDCS, 5 Sham tDCS). Data imputation was performed for all missing data (Figure 2). 80% of the participants in the sham group believed they were in the real stimulation group, while 20% of the participants in the real group believed they were in the sham group. Indicating and attesting that the blinding was done satisfactorily.

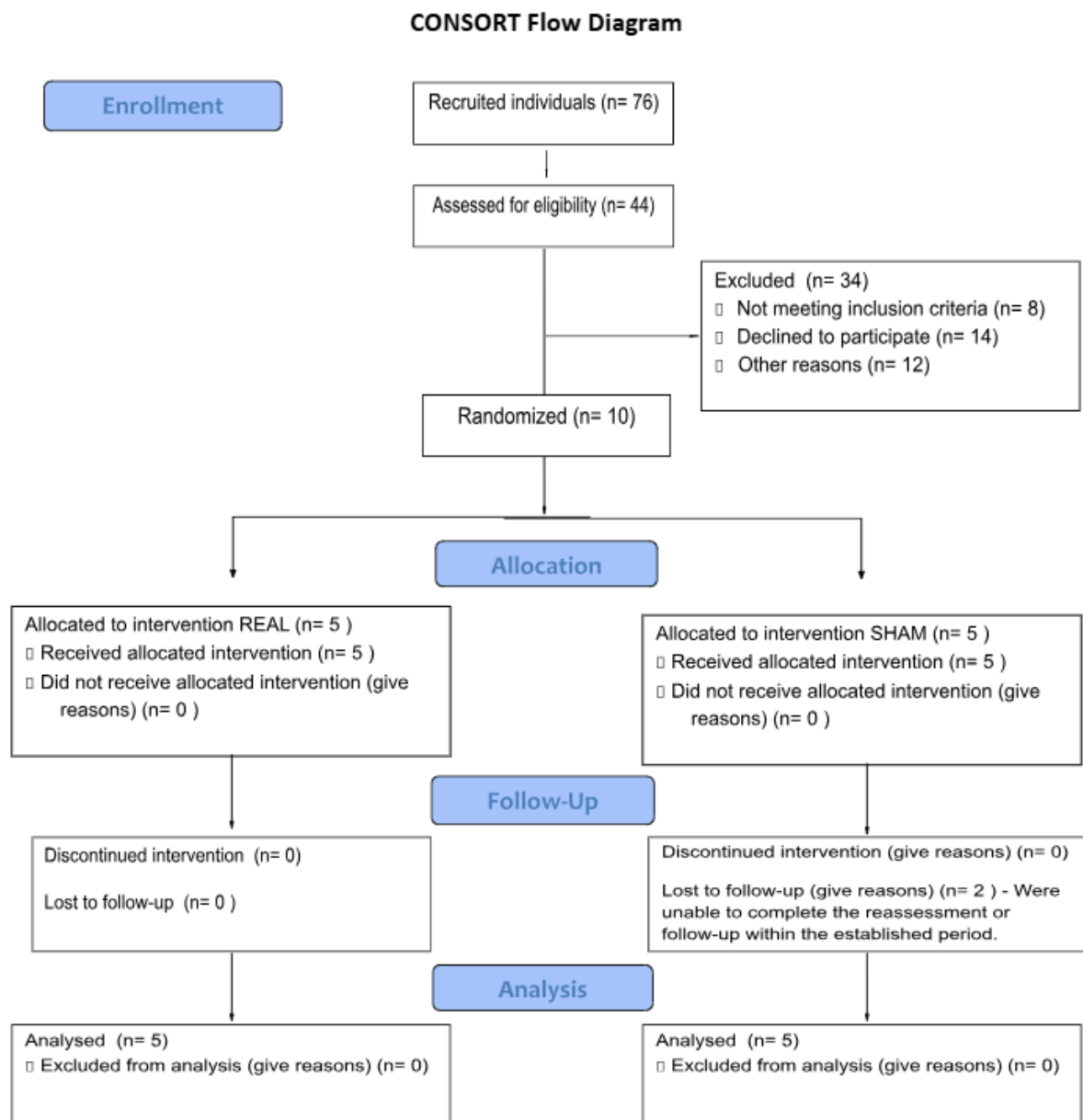


Figure 2: CONSORT Flow Diagram

Baseline characteristics

Ten participants were randomized and completed all phases of the study. Eight women (80%) and two men (20%), aged between 24 and 71 years, with a mean age of 52.2 ± 16.09 years, made up the total sample. Table 1 shows the demographic data of each participant. Most participants had a mild acute COVID-19 condition, representing 70% of the total sample. In addition, only one participant had a severe case, and another had a moderate case. The duration of symptoms persisted between seven and 52 months, with a mean of 21.1 ± 13.07 months. According to the IPAQ, most participants had high levels of physical activity: six were classified as very active, two as active, one as irregularly active type A, and one as insufficiently active. The items of WHO's Post COVID CRF from PAHO deemed key by the authors are presented in Supplemental Material 1.

Table 1: Characterization of the sample

Age (years)	tDCS Group	Sex	COVID-19 (gravity/time)	Short - IPAQ	Symptom
48	Real	F	Mild/14 months	Irregularly active A	Pain/fatigue
66	Real	F	Moderate/31 months	Very active	Pain/fatigue
59	Real	F	Mild/14 months	Very active	Pain/fatigue
54	Real	F	Mild/24 months	Very active	Pain/fatigue
24	Real	M	Mild/7 months	Insufficiently active	Pain/fatigue
50.2±16.06 (mean±SD)		80% F	80% mild / 18±9.46 months (mean±SD)	60% very active	100% pain/fatigue
70	Sham	M	Mild/24 months	Active	Pain/fatigue
54	Sham	F	Severe/24 months	Active	Pain/fatigue
71	Sham	F	Mild/12 months	Very active	Pain/fatigue
47	Sham	F	Moderate/19 months	Very active	Pain/fatigue
28	Sham	F	Mild/52 months	Very active	Only fatigue
54±17.81 (mean±SD)		80% F	60% mild / 26.2±13.62 months (mean±SD)	60% very active	80% pain/fatigue
52.2±16.09 (mean±SD)		80% F	70% mild / 21.1± 13.07 months (mean±SD)	60% very active	90% pain/fatigue

Legend: F = female; M = male

Feasibility indicators

The feasibility was analyzed using indicators related to process, resources, management, and treatment safety. Box 2 presents the rates of the study's feasibility indicators. Regarding process indicators, the recruitment strategy yielded moderate effectiveness. Of the 76 individuals contacted, 44 agreed to be assessed for eligibility, corresponding to a total recruitment rate of 57.9%. Of these, 36 met the eligibility criteria, corresponding to an eligible recruitment rate of 81.8%. The eligibility-to-inclusion rate in the study (i.e., the proportion of eligible individuals who effectively completed the entire study protocol) was 27.8%. Among the 10 individuals enrolled, only 8 participants completed the study, yielding a retention rate of 80%, which was above the predefined success threshold.

In terms of resource indicators, adherence was excellent. All participants who completed the experiment underwent at least eight intervention sessions, the minimum required, but had difficulties completing the maximum number of sessions (10 sessions). Most absences were attributed to unavailability due to work commitments, health issues, medical appointments, and exams that coincided with the intervention period. The average times recorded for assessment (106 ± 44.66

minutes), reassessment (95.33 ± 23.77 minutes), and follow-up (71.37 ± 38.84 minutes) remained within the predefined limit of less than 120 minutes, meeting the feasibility criteria.

For the management dimension, the perception of benefits after treatment was positive in 90% of participants, reinforcing the acceptability of the intervention. Finally, in the evaluation of treatment safety, no severe adverse events were reported either during the assessments or throughout the intervention. Thus, the safety criteria were fully achieved, with no participants presenting severe adverse effects that prevented continuation in the study. Although no severe adverse effects were reported, all participants experienced some adverse effects either during the evaluation phase (Table 2) or throughout the interventions (Table 4).

Box 2: outcome and success rate of indicators for assessing the feasibility of our clinical trial

Clinical Trial Feasibility Indicators	Result	Success rate
Process		
(i) Total recruitment rate	(i) 76 individuals contacted about the research	(i) 57.9% were screened for eligibility
(ii) Eligible recruitment rate	(ii) 36 participants met the eligibility criteria	(ii) 81.8% of the recruited participants were eligible
(iii) Retention rate	(iii) 8 participants remained until the end of the research	(iii) 80% of the participants included completing the study
Resources		
(i) Adherence rate	(i) 10 participants adhered to the study protocol	(i) 100% of the participants included attend at least 8 intervention sessions
(ii) Average initial evaluation time	(ii) 106min \pm 44.66	(ii) <120 min (2 hours)
(iii) Average re-evaluation time	(iii) 95.33min \pm 23.77	(iii) <120min (2 hours)
(iv) Average follow-up time	(iv) 71.37min \pm 38.84	(iv) <120min (2 hours)
Management		
(i) Perception of benefits after treatment in pain or fatigue at re-evaluation and follow-up	(i) 9 participants perceived benefits from the treatment	(i) 90% of the participants enrolled in the study perceive benefits from the treatment
Treatment safety		
(i) Safety of the evaluation	(i) 0 participants reported severe adverse effects	(i) Absence of severe adverse effects
(ii) Safety of the intervention	(ii) 0 participants reported severe adverse effects	(ii) Absence of severe adverse effects

Legend: the bold numbers represent the indicators that met the success criteria for viability analyzed in the study.

Table 2: adverse effects in the initial evaluation and re-evaluation

	Initial Evaluation	Re-evaluation	Adverse effects at assessment
	Total n (%)	Total n(%)	Total n (%)
Fatigue	5 (50%)	4 (40%)	7 (70%)
Impatience	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)
Loss of focus	6 (60%)	4 (40%)	7 (70%)
Psychological discomfort	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)
Prolonged time	3 (30%)	4 (40%)	5 (50%)
Bodily pain	3 (30%)	2 (20%)	4 (40%)
Hunger	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)
Difficulties in understanding questions or tests	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)
Headache	3 (30%)	2 (20%)	4 (40%)
Participants who experienced adverse effects	9 (90%)	10 (100%)	10 (100%)
Participants who experienced severe adverse effects	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Legend: n = number of participants.

Pain-related outcomes

The Mann–Whitney test revealed no statistically significant differences between the real and sham tDCS groups at any of the assessed time points. For the BPI, neither the sensory ($p = 0.33$ in the initial evaluation, $p = 0.45$ in the 72-hour re-evaluation, and $p = 0.71$ in the 20-day follow-up) nor the reactive dimension ($p = 0.22$, $p = 0.62$, and $p = 0.90$, respectively) showed a significant group effect. Likewise, VAS scores did not differ significantly between groups across sessions ($p = 0.80$, $p = 0.52$, and $p = 0.90$, respectively). Table 3 summarizes pain-related outcomes for each stimulation group, and individual participant data are provided in Supplemental Material 2. Within-group analyses using the Friedman test confirmed the absence of significant changes over time for both BPI and VAS scores.

Table 3: Comparison between the 1st session (baseline evaluation), the 12th session (72-hour re-evaluation), and the 13th session (20-day follow-up) for Brief Pain Inventory (BPI), Visual analogic scale (VAS), and Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) scores in the real and sham tDCS groups.

[illegible]

General activity	9.4 ± 0.9	6.0 ± 3.8	36.2%	5.0 ± 4.6	46.8%	0.07	5.8 ± 3.9	5.0 ± 4.8	13.0%	6.5 ± 3.4	-13%	0.67
Mood	7.2 ± 3.1	2.8 ± 4.4	61.1%	3.8 ± 4.1	47.2%	0.09	3.5 ± 1.3	5.0 ± 5.2	-42.9%	6.3 ± 4.1	-78.6%	0.58
Ability to walk	9.2 ± 0.8	5.0 ± 3.8	45.7%	4.2 ± 4.1	54.3%	0.05	6.8 ± 2.2	4.5 ± 4.8	33.3%	7.0 ± 4.2	-3.7%	0.58
Work	6.2 ± 3.9	4.8 ± 4.5	22.6%	5.0 ± 4.6	19.4%	0.74	6.8 ± 4.7	2.0 ± 4.0	70.8%	4.5 ± 5.3	33.3%	0.72
Relations with other people	5.0 ± 4.8	3.0 ± 4.5	40%	5.2 ± 3.4	-4%	0.33	5.8 ± 4.6	2.8 ± 3.8	52.2%	0.8 ± 1.5	87%	0.06
Sleep	7.4 ± 4.2	6.0 ± 3.7	18.9%	5.2 ± 4.8	29.7%	0.22	7.3 ± 3.6	2.0 ± 4.0	72.4%	4.5 ± 5.3	37.9%	0.09
Ability to enjoy life	5.4 ± 3.6	2.2 ± 4.4	59.3%	3.6 ± 3.9	33.3%	0.21	5.0 ± 3.4	3.3 ± 4.0	-15%	5.8 ± 4.3	-15%	0.42
Total Score	7.1 ± 2.2	4.2 ± 3.6	40.8%	4.5 ± 3.4	36.6%	0.13	5.8 ± 2.3	3.5 ± 3.7	39.7%	5.0 ± 3.0	13.8%	0.42
VAS	4.6 ± 2.9	4.8 ± 1.0	-4.3%	3.0 ± 3.1	34.8%	0.85	5.0 ± 3.8	3.8 ± 4.8	25%	3.3 ± 3.9	35%	1.00
Real tDCS (n=5)							Sham tDCS (n=5)					
MFIS	56.4 ± 7.8	45.2 ± 17.1	19.9%	34.4 ± 16.9 [#]	23.9%	0.01	45.6 ± 19.0	28.2 ± 17.9*	38.2%	28 ± 18.4 [#]	38.5%	0.01

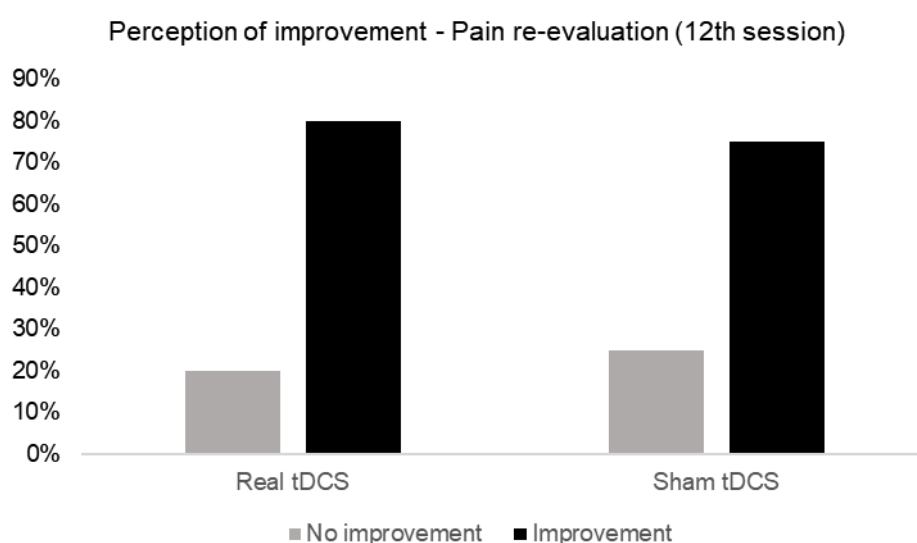
Legend: subscripted values represent imputed data. * indicates a significant difference according to the Wilcoxon test between the 12th and 1st sessions; # indicates a significant difference according to the Wilcoxon test between the 13th and 1st sessions; BPI = Brief Pain Inventory; F = Friedman test; MFIS = Modified Fatigue Impact Scale; VAS = Visual Analogue Scale. Bold values denote statistical significance at $p < 0.05$

For pain symptoms, the majority of participants in both groups reported perceived benefits. At the 72-hour re-evaluation (Figure 3A), 80% of the real tDCS group and 75% of the sham group reported some improvement, with no significant difference between groups ($X^2 p = 0.403$). At the 20-day follow-up (Figure 3B), 60% of participants in the real tDCS group and 75% in the sham group reported improvement, again with no significant difference between groups ($X^2 p = 0.665$).

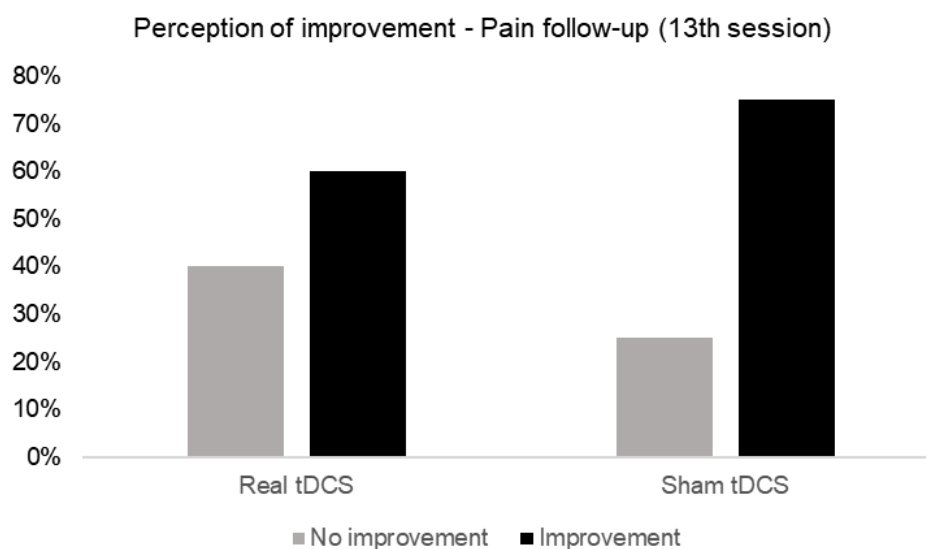
In the sample size calculation for the pain-related outcomes, performed using the VAS values at the 72-hour re-evaluation, mean scores of 4.8 (SD = 1.0) and 3.8 (SD = 4.8) were used, resulting in an effect size of $d = 0.304$. Based on this effect size, the estimated sample size required was 342 participants (171 per group) to adequately power a randomized controlled trial.

Figure 3: improvement perception test for pain-related outcomes

A



B



Legend: percentages related to the perception of improvement test for each group are presented at the 12th session (72-hour re-evaluation) (A), and the 13th session (20-day follow-up) (B).

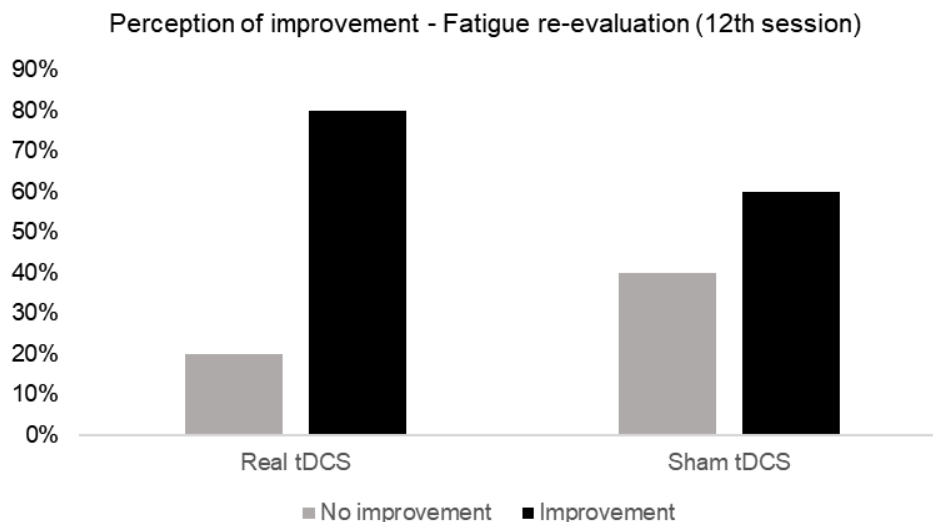
Fatigue-related outcomes

Table 3 shows the values obtained at the three assessment time points (initial evaluation, 72-hour re-evaluation, and 20-day follow-up) for each group in the MFIS. Individual values for each participant are available in Supplemental Material 3. There were no statistically significant differences between the groups in the Mann-Whitney U tests ($p = 0.18$ in the initial evaluation, $p = 0.12$ in the 72-hour re-evaluation, and $p = 0.46$ in the 20-day follow-up). According to group averages, participant fatigue decreased in both groups: the real group showed a reduction of 19.9% points from evaluation to re-evaluation and 55.8% points by follow-up, while the sham group showed a reduction of 38.2% points from evaluation to re-evaluation and 38.9% points by follow-up.

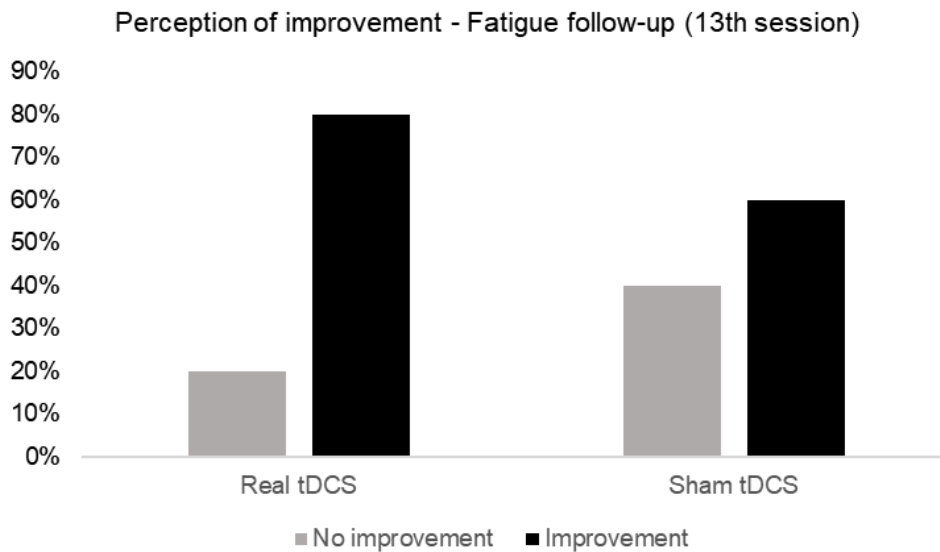
For the fatigue-related symptoms, the majority of the participants in the tDCS real group reported a perception of mild (40%) or significant (40%) improvement at the 72-hour re-evaluation. Similarly, the majority of the participants in the tDCS sham group (60%) also reported improvement (Figure 4A) (X^2 p-value=0.72). At the 20-day follow-up, 80% of the participants in the tDCS real group reported any improvement, while 60% in the sham tDCS group (Figure 4B) (X^2 p-value=0.88).

Figure 4: improvement perception test for fatigue-related outcomes

A



B



Legend: percentages related to the perception of improvement test for each group are presented at the 12th session (72-hour re-evaluation) (A), and the 13th session (20-day follow-up) (B).

In the sample size calculation for the fatigue-related outcomes, performed using the MFIS values at the 12th session, a difference between mean scores of 45.2 (SD = 17.1) and 28.2 (SD = 17.9) was considered, corresponding to an effect size of $d = 1.0$. Based on this effect size, the estimated sample size required was 34 participants (17 per group) to adequately power a randomized controlled trial.

Adverse effects of the intervention

Although frequent, the adverse events during the interventions were mild and did not interfere with study participation. Most of the adverse effects were expected. There was no statistically significant difference between groups regarding the occurrence of adverse effects (Table 4). The following symptoms reported by participants were classified as other problems: dizziness, leg pain, nausea, numbness in the hands, and pressure in the head. No participant requested that the treadmill workout be stopped.

Table 4: adverse effects interventions for each group

	Real tDCS n(%)	Sham tDCS n(%)	Fisher's Exact test p-value
Drowsiness	4 (80%)	5 (100%)	1.00
Tingling	5 (100%)	3 (60%)	0.44
Fatigue	4 (80%)	4 (80%)	1.00
Burning sensation	4 (80%)	1 (20%)	0.20
Itching	3 (60%)	1 (20%)	0.52
Headache	2 (40%)	2 (40%)	1.00
Difficulty concentrating	1 (20%)	2 (40%)	1.00
Acute mood swings	1 (20%)	0 (0%)	1.00
Neck pain	0 (0%)	1 (20%)	1.00
Metallic or iron taste in the mouth	0 (0%)	1 (20%)	1.00
Scalp pain	0 (0%)	0 (0%)	-
Other problems	4 (80%)	3 (60%)	1.00
Participants who experienced adverse effects	5 (100%)	5 (100%)	-
Participants who experienced severe adverse effects	0 (0%)	0 (0%)	-

Legend: n = number of participants who experienced the adverse effect at least once; other problems = dizziness, leg pain, nausea, numb hands, pressure in the head. Bold values denote statistical significance at $p < 0.05$.

DISCUSSION

This study aimed to investigate the feasibility of a clinical trial to analyze the effectiveness of tDCS combined with aerobic exercise in individuals with post-COVID-19 pain and fatigue symptoms. According to the feasibility indicators used, this study is viable and can be replicated in future research. All four predefined stages (process, resources, management, and treatment safety) achieved the appropriate success percentage, indicating that this study has the necessary resources to maintain participant adherence, with 100% of those included remaining until the end of the treatment. Management was excellent, with a 90% success rate, reflecting participants' perceived benefits from the intervention.

However, some aspects of the process domain fell below expectations and warrant refinement. While the recruitment and eligibility rates met the target, the eligibility-to-enrollment rate (i.e., the proportion of contacted individuals who agreed to participate) was 27.8%. These data highlight the challenges of recruiting participants who meet all study criteria and are available and motivated to participate until the end.

Many individuals with post-COVID symptoms maintain routines similar to those before the infection, often preventing them from making frequent trips to research centers, especially for studies with daily protocols like this one. Since most have mild symptoms and can continue working and studying without interruption, participation rates in studies tend to be low. These challenges highlight the need for methodological adjustments that better fit this population, increasing the representation of participants with this profile. Expanding the dissemination range to recruit more participants and increasing flexibility in conducting the intervention in environments beyond research laboratory, including participants' homes, since tDCS is a portable device, could facilitate participation and retention until the end of the study. As in the studies by Woodham et al. (2025) and Cappon et al. (2025), which implemented home-based tDCS protocols, remotely in the former and with the assistance of a caregiver in the latter, it was found that this modality is safe, acceptable, and feasible (Woodham et al., 2025; Cappon et al., 2022).

The evaluation results indicated an adequate safety profile. Most participants reported mild adverse effects, such as fatigue, difficulty understanding some questions or tests, and loss of focus. These effects were well-tolerated and did not prevent participants from completing the assessments. Although present, the adverse effects were of low intensity and did not interfere with protocol adherence, suggesting that the evaluation was safe and well-tolerated. The study by Linnhoff and colleagues (2023) indicates that non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques for long COVID treatment are safe and well-tolerated (Linnhoff et al., 2023).

The intervention was well accepted, as all ten participants completed at least eight of the ten established treatment sessions. Nonetheless, adherence among retained participants was high (100%), suggesting that the intervention itself was well-tolerated. While mild adverse effects were reported for 100% of participants, none were serious enough to interfere with participation. However, only two participants experienced these effects in five or more sessions, while for the others, the effects were sporadic. Despite these effects, there was no need to interrupt the intervention or treat health issues, ensuring the protocol's safety. tDCS delivers a low-intensity electrical current to the brain, with adverse effects that are generally mild and temporary, without causing significant discomfort. However, its application must be performed by qualified professionals following well-established protocols to ensure safety (Ko 2021).

The perception of improvement was positive in both groups, and statistical tests did not find significant differences between the groups. These findings indicate a strong placebo effect and the benefits of aerobic exercise, as sham group participants reported significant improvements in their daily lives due to treadmill training (Han et al. 2024). The perception of an improvement test is crucial for assessing the patient's subjective experience of improvement or worsening after the intervention. It serves as an indicator of whether the intervention has statistical significance and perceptible clinical relevance to the participant. This test captures each participant's individual perception of their health condition and quality of life after the intervention process, indicating whether they perceived improvement.

Pain responses varied across participants. In the real group, pain levels increased slightly before declining at follow-up, suggesting possible long-term benefits, whereas the sham group showed a steady reduction, potentially linked to placebo effects or exercise. Most BPI domains improved in the experimental group, except for 'current pain,' which some participants described as atypical. Conversely, the sham group generally worsened in most BPI measures. These patterns align with findings by Cardenas-Rojas et al. (2020), who reported superior pain relief when tDCS was combined with therapeutic exercise. Nevertheless, the small sample size limits generalizability, as it may inflate effect sizes and obscure individual variability (Barch, 2023).

On the MFIS scale, both groups showed improved fatigue levels, suggesting a positive effect in both the real and sham groups; however, the real group showed a continuous and

progressive improvement pattern, indicating a more sustainable long-term effect on fatigue reduction. tDCS has been investigated as a non-invasive and non-pharmacological method for treating fatigue in patients with post-COVID-19, systemic autoimmune rheumatic diseases, and multiple sclerosis. Additionally, when combined with aerobic exercise, tDCS has been shown to improve fatigue and mobility in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) with post-COVID symptoms (Missé et al. 2023; Oliver-Mas et al. 2023; Saiote et al., 2014; Andrade, Santos & Shinjo, 2024).

Despite encouraging findings, some limitations must be acknowledged. Recruitment and enrollment were challenging. The predominance of women and the broad age range of participants may limit the generalization of these results to the general population. Additionally, participants had different physical activity levels; some were more active, while others were retired, demonstrating sample heterogeneity. While this diversity enhances external validity, it complicates the interpretation of within-group patterns—especially given the small sample size. As Finlayson et al. (2023) emphasize, diversity and equity are essential in clinical trials to ensure broader applicability, but they also require larger sample sizes to identify meaningful subgroups (Finlayson et al. 2023).

The small sample size was a major limitation, largely due to difficulties in recruitment and retention, as participants were either unavailable or lacked the resources to travel to research local for 13 consecutive days to follow a continuous two-week protocol. Additionally, most individuals with post-COVID symptoms were leading normal lives, without symptoms severe enough to require interruptions in work or academic activities. Since they maintained their regular routines, finding time to participate in the study became unfeasible.

To ensure adequate statistical power for both outcomes, it is recommended to adopt the larger estimated sample size of 342 participants to assess the effects of the tDCS associated with the exercise in pain-related outcomes. However, considering our eligibility-to-enrollment rate of 27.8%, this would imply contacting approximately 1.230 individuals, which could compromise the feasibility of the study given the end of the pandemic context. One possible strategy to address this challenge would be to increase the acceptance rate. For instance, reducing the weekly frequency of sessions could help avoid conflicts with participants' academic and professional routines, thereby improving adherence.

Nevertheless, the methods employed can be replicated in future definitive clinical trials. Greater attention is needed in recruitment mechanisms, adopting strategies better suited to the lifestyle of this population. The applicability of the methods proved to be safe and feasible for the fatigue outcome; however, adjustments to the format and duration of the intervention are essential to facilitate volunteer participation. With a larger sample size and more flexible strategies, more robust results can be obtained to evaluate the effectiveness of transcranial direct current stimulation in individuals with long COVID.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP, Grant 2022/11256-5) and by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil, through a scholarship to Livia Shirahige (Grant 371559/2024-3) and a research grant to Dr. Kátia Monte-Silva (Grant 311224/2019-9).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

- ALMEIDA, F. D. de; et al. Combining Transcranial Direct Current Stimulation with Exercise to Improve Mobility, Stability, and Tremor Management in 25 Individuals with Parkinson's Disease. **Neurology International**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 1223-1238, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint16060093>.
- ANDRADE, V. P. de; SANTOS, A. M. dos; SHINJO, S. K. Transcranial direct current stimulation is safe and reduces chronic fatigue in patients with stable systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Cureus**, v. 16, n. 1, e51462, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.51462>.
- ARROYO-FERNÁNDEZ, R. et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation combined with exercising in people with fibromyalgia: A randomized sham-controlled clinical trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 11, p. 2108-2115, 2022.
- ASHRAFI, A.; MOHSENI-BANDPEI, M. A.; SEYDI, M. The effect of tDCS on the fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 77, p. 196-203, 2020.
- Barch DM. The dangers of small samples and insufficient methodological detail. **Schizophrenia Bulletin**, v. 49, n. 4, p. 779-780, 2023.
- BEN EZZDINE, L. et al. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: a comprehensive review of exercise interventions, cognitive training, and AI applications. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1502417.
- BEHRAD, S. et al. The effect of physical exercise on circulating neurotrophic factors in healthy aged subjects: A meta-analysis and meta-regression. **Experimental Gerontology**, v. 196, 112579, 2024. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112579.
- BRAWNER, C. A. et al. Predição da frequência cardíaca máxima entre pacientes com doença coronariana recebendo terapia de bloqueio β -adrenérgico. **Jornal Americano do Coração**, v. 148, n. 5, p. 910-914, 2004.
- CARDENAS-ROJAS, A. et al. Noninvasive brain stimulation combined with exercise in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 4, p. 401-412, 2020. DOI: 10.1080/14737175.2020.1738927.
- CAVALLAZZI, T. G. de L. Avaliação do uso da Escala Modificada de Borg na crise asmática. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 39-45, 2005.
- CAVENAGHI, V. B. et al. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 58, n. 1, p. 29-33, 2013.
- CHALAH, M. A. et al. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. **Journal of Neural Transmission (Vienna)**, v. 127, n. 1, p. 55-63, 2020.
- CAPPON, D.; et al. Safety and feasibility of tele-supervised home-based transcranial direct current stimulation for major depressive disorder. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [S. l.], v. 13, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.765370>.
- CHI-WEN, C. et al. Occupational Performance Coaching With Parents to Promote Community Participation of Young Children With Developmental Disabilities: Protocol for a Feasibility and Pilot Randomized Control Trial. **Children and Health**, section of Frontiers in Pediatrics, v. 9, 2021.
- DELGADO, D. A. et al. Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research & Reviews**, v. 2, n. 4, p. e088, 2018.

FERREIRA, K. A. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 505-511, 2011.

FINLAYSON, M.; AL-MASHITA, L.; SANDHU, R. Diversidade de participantes em ensaios clínicos de intervenções de reabilitação para pessoas com esclerose múltipla: uma revisão de escopo. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 29, n. 9, p. 1149-1157, 2023. DOI: 10.1177/13524585231189670.

FORD, N. D. et al. Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age - United States, June 1-13, 2022, to June 7-19, 2023. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 72, n. 32, p. 866-870, 2023. DOI: 10.15585/mmwr.mm7232a3.

HAN, T. et al. Adherence to ACSM exercise guidelines and its influence on Fibromyalgia treatment outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Physiology**, v. 15, p. 1-15, 2024.

HULLEY, Stephen B. et al. **Designing clinical research**. 3. ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 367 p.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5329, 2021.

KO, M. H. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation. **Brain Neurorehabil**, v. 14, n. 1, p. e9, 2021. DOI: 10.12786/bn.2021.14.e9.

LINNHOFF, S. et al. The therapeutic potential of non-invasive brain stimulation for the treatment of Long-COVID-related cognitive fatigue. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 935614, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935614.

MEASE, P. J. et al. Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**, v. 63, n. 6, p. 821-828, 2011.

MARCHIOTTO, F.; CAMBIAGHI, M.; BUFFELLI, M. Physical activity and anodal-transcranial direct current stimulation: a synergistic approach to boost motor cortex plasticity. **Brain Communications**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. fcfa167, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf167>.

MARTORELLA, G. et al. Self-administered transcranial direct current stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. **Brain Stimulation**, v. 15, n. 4, p. 1007-1015, 2022.

MISSÉ, R. G. et al. Transcranial direct current electrical stimulation in combination with aerobic exercise: A pilot study in post-COVID-19 systemic autoimmune rheumatic patients

MISSÉ, R. G. et al. Transcranial direct current electrical stimulation in combination with aerobic exercise: A pilot study in post-COVID-19 systemic autoimmune rheumatic patients. **World Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1-12, 2023. DOI: 10.5499/wjr.v11.i1.1.

OLIVER-MAS, S. et al. Transcranial direct current stimulation for post-COVID fatigue: a randomized, double-blind, controlled pilot study. **Brain Communications**, v. 5, n. 2, fcad117, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A condição pós-COVID-19 - Definição de caso clínico**. Genebra: OMS, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acesso em: 3 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Plataforma Clínica Global da COVID-19 Case Report Form (CRF) Post COVID-19**. Washington, D.C.: OPAS, 2021.

PARKER, T. et al. Paired Acute Invasive/Non-invasive Stimulation (PAINS) study: A phase I/II randomized, sham-controlled crossover trial in chronic neuropathic pain. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 6, p. 1576-1585, 2021. DOI: 10.1016/j.brs.2021.10.384.

PAVAN, K. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3b, p. 669-673, 2007.

- SAIOTE, C. et al. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 32, n. 3, p. 423-436, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3233/RNN-130372>.
- SANTANA, K. et al. Non-invasive brain stimulation for fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC). **Brain Stimulation**, v. 16, n. 1, p. 100-107, 2023.
- SANTOS, P. W. et al. Clinical profile of pain in post-COVID-19 patients: systematic review. **Brazilian Journal of Pain**, v. 6, n. 4, p. 367-374, 2023.
- SHARMA, S. et al. Determining minimal clinically important differences in ecological momentary assessment measures of fatigue in people with multiple sclerosis. **Quality of Life Research**, [S. l.], 2025. Publicação online antecipada. DOI: 10.1007/s11136-025-03948-5.
- TALAR, K. et al., The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, [S. l.], v. 81, p. 101738, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101738>.
- TANAKA, S. et al. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 196, n. 3, p. 459-465, 2009.
- VESPASIANO, B. S.; DIAS, R.; CORREA, D. A. A utilização do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) como ferramenta diagnóstica do nível de aptidão física: uma revisão no Brasil. **Saúde em Revista**, v. 12, n. 32, p. 49-54, 2012.
- WANG, B. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Training on the Excitability of the Motor Cortex, Physical Performance, and Motor Learning: A Systematic Review. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 15, p. 648354, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648354>.
- WOODHAM, R. D.; SELVARAJ, S.; LAJMI, N.; et al. Home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depressive disorder: a fully remote phase 2 randomized sham-controlled trial. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 31, p. 87–95, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03305-y>.
- WU, P.-J. et al. The distinct and potentially conflicting effects of tDCS and tRNS on brain connectivity, cortical inhibition, and visuospatial memory. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 18, 2024. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1415904.
- ZERAAKTAR, D. et al. Interventions for the management of post-COVID-19 condition (long COVID): protocol for a living systematic review and network meta-analysis. **BMJ open**, v. 15, n. 2, e086407, 2025. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-086407.

SUPPLEMENTAL MATERIAL 1

Case Report Form - CRF (Post COVID-19)

Main data collected from the Pan American Health Organization (OPAS) CRF:

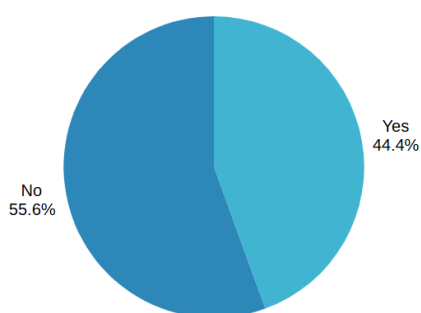
MODULE 1

1.2 Did the participant work as a healthcare worker or laboratory staff after January 1, 2020?

Yes: 4 (44,4%)

No: 5 (55,6%)

Don't know: 0 (0%)

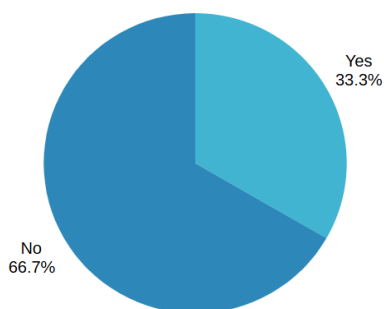


1.3 Hypertension?

Yes: 3 (33,3%)

No: 6 (66,7%)

Don't know: 0 (0%)



1.3 Mental disorder?

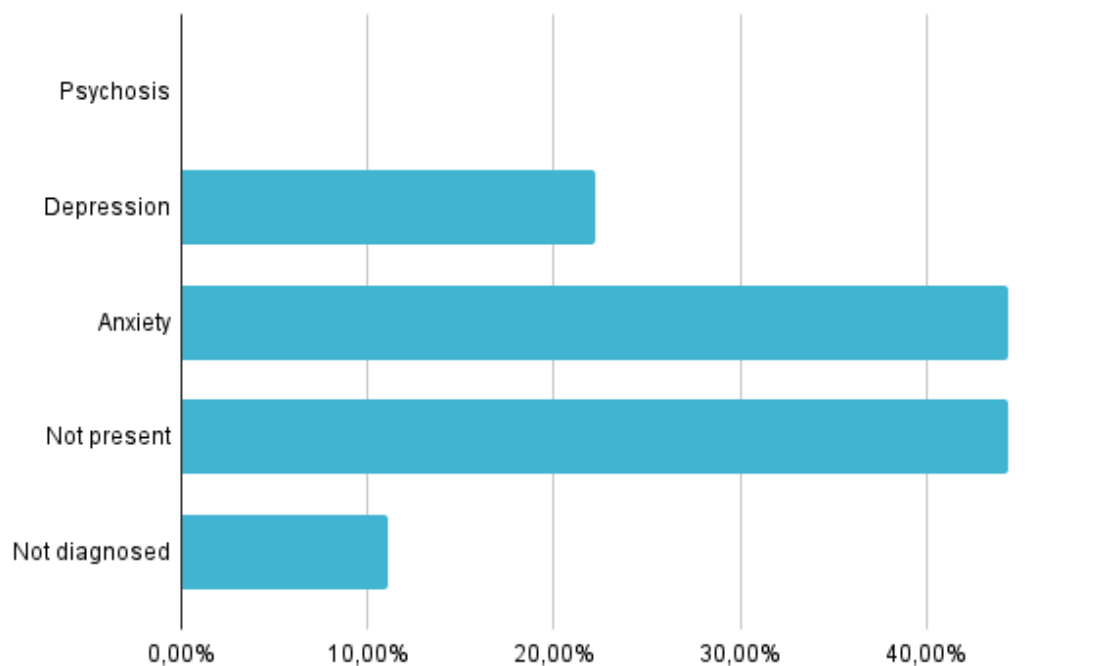
Psychosis: 0 (0%)

Depression: 2 (22,2%)

Anxiety: 4 (44,4%)

Not present: 4 (44,4%)

Not diagnosed: 1 (11,1%)

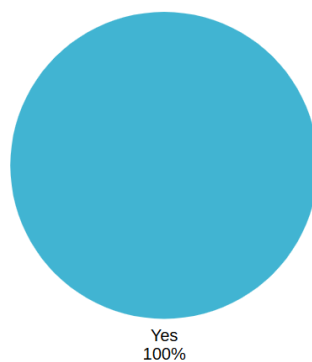


1.4 Did the participant receive a COVID-19 diagnosis from a healthcare professional during the acute phase?

Yes: 9 (100%)

No: 0 (0%)

Don't know: 0 (0%)



1.4 Classify the severity of the acute COVID-19 episode based on the WHO criteria described in the table below. Check the applicable classification:

WHO Clinical Classification	Based on available clinical records	Based on self-report, if clinical records are not available
Mild	No hypoxia or pneumonia	Did not receive oxygen
Moderate	Clinical signs of non-severe pneumonia AND SpO ₂ ≥ 90% on room air	
Severe	Adults/adolescents: Clinical signs of severe pneumonia AND SpO ₂ < 90% on room air; OR RR > 30 breaths/min Children: Clinical signs of severe pneumonia AND at least one of the following: central cyanosis; OR SpO ₂ < 90%; OR severe respiratory distress (e.g. fast breathing, grunting, very severe chest indrawing); OR general danger sign(s) (inability to breastfeed or drink, lethargy or unconsciousness, convulsions)	Received oxygen (or told you they needed it, but it was not available)
Critical	ARDS; OR sepsis/septic shock; OR pulmonary embolism, acute coronary syndrome, acute stroke; OR Multi-Inflammatory Syndrome in Children and adolescents temporally related to COVID-19	Received invasive ventilation (or max available respiratory support)

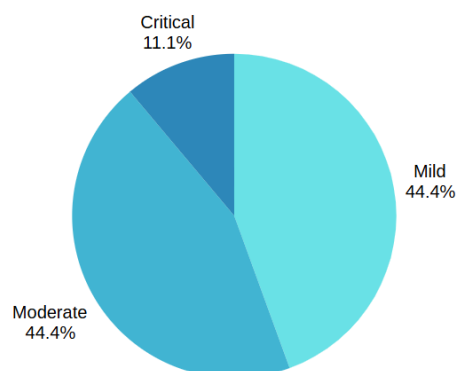
Mild: 4 (44,4%)

Moderate: 4 (44,4%)

Severe: 0 (0%)

Critical: 1 (11,1%)

Don't know: 0 (0%)



1.5 Highest level of care received during the acute episode?

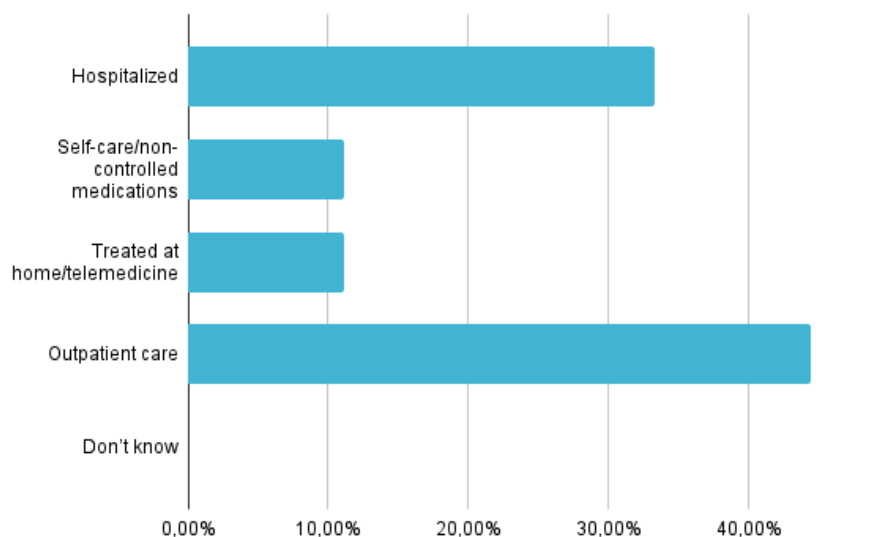
Hospitalized: 3 (33.3%)

Self-care/non-controlled medications: 1 (11.1%)

Treated at home/telemedicine: 1 (11.1%)

Outpatient care: 4 (44.4%)

Don't know: 0 (0%)



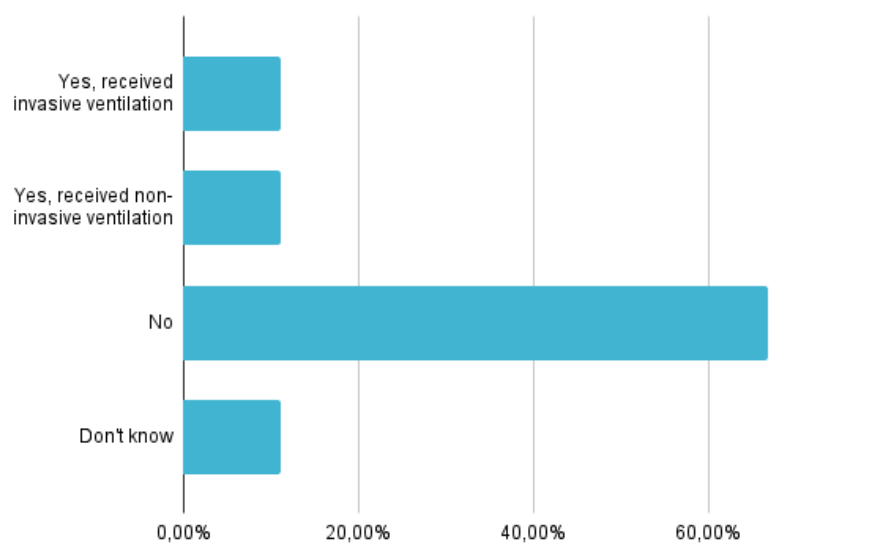
1.5 Did the participant receive oxygen therapy during the acute episode?

Yes, received invasive ventilation: 1 (11.1%)

Yes, received non-invasive ventilation: 1 (11.1%)

No: 6 (66.7%)

Don't know: 1 (11.1%)

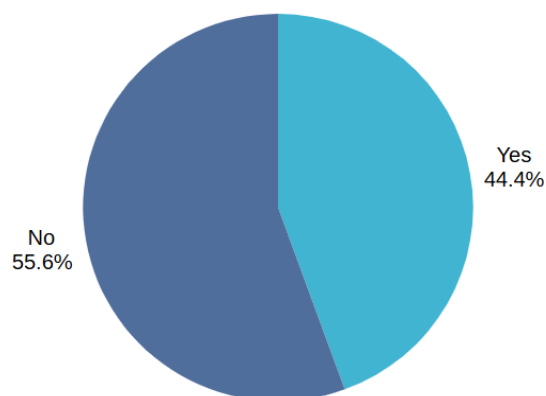


MODULE 2

2.2 Did the patient experience a second episode/reinfection with SARS-CoV-2?

Yes: 4 (44,4%)

No: 5 (55,6%)



2.2 Highest level of care received during the second episode?

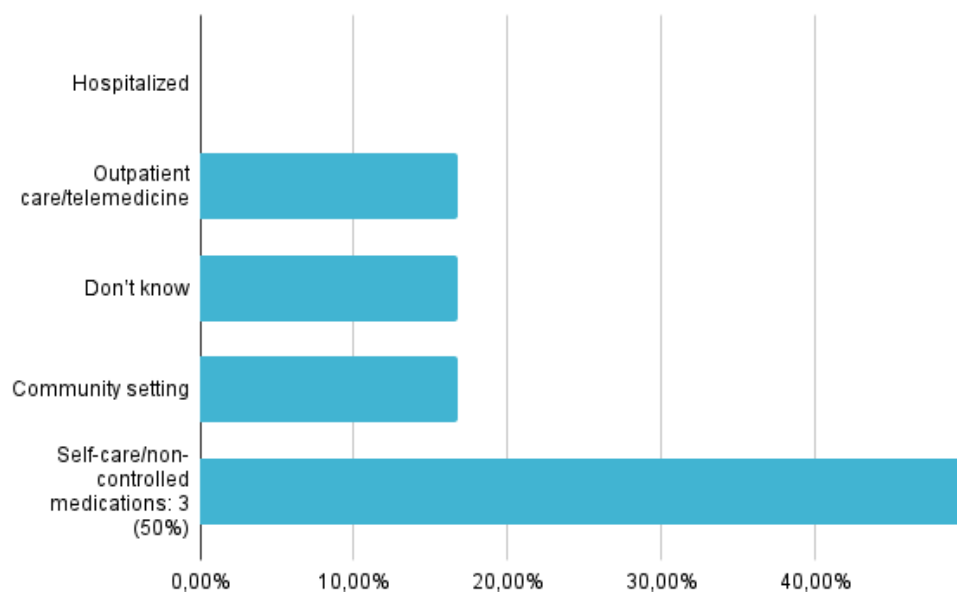
Hospitalized: 0 (0%)

Outpatient care/telemedicine: 1 (16,7%)

Community setting: 1 (16,7%)

Don't know: 1 (16,7%)

Self-care/non-controlled medications: 3 (50%)



2.3 Number of COVID-19 vaccine doses:

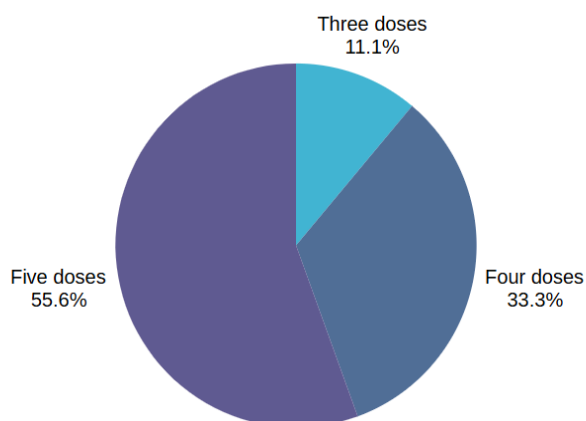
One dose: 0 (0%)

Two doses: 0 (0%)

Three doses: 1 (11.1%)

Four doses: 3 (33.3%)

Five doses: 5 (55.6%)



2.4 Was there any change in work or study hours compared to before the acute COVID-19 episode?

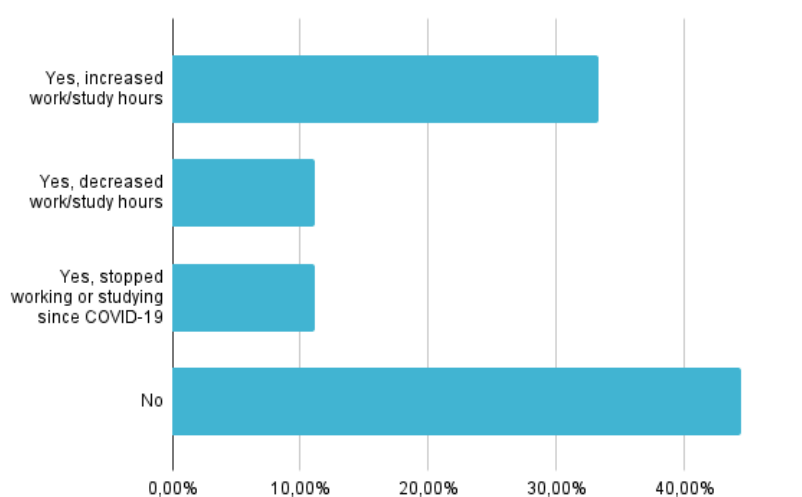
Yes, increased work/study hours: 3 (33.3%)

Yes, decreased work/study hours: 1 (11.1%)

Yes, stopped working or studying since COVID-19: 1 (11.1%)

No: 4 (44.4%)

Don't know: 0 (0%)



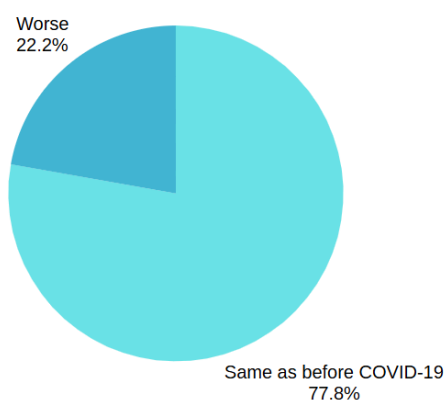
2.5 Self-care ability:

Same as before COVID-19: 7 (77.8%)

Worse: 2 (22.2%)

Improved: 0 (0%)

Don't know: 0 (0%)



SUPPLEMENTAL MATERIAL 2

Comparison between 1st (initial evaluation), 12th (72hour re-evaluation) and 13th session (20days follow-up) for VAS values

ID	Group	1st session	12th session	% improvement	13th session	% improvement
1	R	8	3	62.5%	4	50%
4	R	6	5	16.7%	8	-25%
5	R	0	5	-	2	-
6	R	4	6	-50%	1	75%
7	R	5	5*	0%	0	100%
Mean (± SD)		4.6±2.9	4.8±1.0	-4.3%	3.0±3.1	34.8%

ID	Group	1st session	12th session	% improvement	13th session	% improvement
2	S	4	0	100%	8	-100%
3	S	8	0	100%	0*	100%
8	S	0	5	-	5*	-
9	S	8	10	-25%	0	100%
10	S	0	0	-	0	-
Mean (± SD)		4.0±4.0	3.0±4.4	25%	2.6±3.7	35%

Legend: S = SHAM; R = REAL; * Data imputation; 1st = baseline; 12th = re-evaluation 72 hours later; 13th = follow-up 20 days later; VAS: Visual Analog Scale, pain evaluation (score from 0 to 10)

SUPPLEMENTAL MATERIAL 3

Comparison between 1st (initial evaluation), 12th (72hour re-evaluation) and 13th session (20days follow-up) for MFIS

ID	Group	1st session	12th session	% improvement	13th session	% improvement
1	R	45	18	60%	18	60%
4	R	67	61	8.95%	55	17.9%
5	R	55	48	12.72%	48	12.7%
6	R	57	41	28.07%	33	42.1%
7	R	58	58*	0%-	18	69%
Mean (± SD)		56.4±7.8	45.2±17.1	19.9%	34.4±16.9	23.9%

ID	Group	1st session	12th session	% improvement	13th session	% improvement
2	S	22	9	59.1%	17	22.72%
3	S	51	29	43.1%	29*	43.13%
8	S	43	33	23.3%	33*	23.25%
9	S	74	55	25.7%	55	25.67%
10	S	38	15	60.5%	6	84.2%
Mean (± SD)		45.6±19.0	28.2±17.9	38.15%	28±18.4	0.7%

Legend: S = SHAM; R = REAL; * Data imputation; 1st = baseline; 12th= re-evaluation 72 hours later; 13th = follow-up 20 days later; MFIS = Modified Fatigue Impact Scale.

7.2 APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua como uma estratégia para o manejo de distúrbios gerados pelo COVID-19: um estudo multicêntrico**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisadora **Kátia Karina do Monte Silva Machado**, que trabalha na Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n– Cidade Universitária, Recife – PE, no Laboratório de Neurociência Aplicada - LANA- Departamento de Fisioterapia/UFPE, sob o CEP 50670-901 – Telefone: (81) 99120 6348 – e-mail: monte.silva@ufpe.br. Também participam desta pesquisa os pesquisadores: **Patrícia Lopes Ferreira de Lima** Telefone para contato: (81) 99989 7661; **Lívia Shirahige Gomes do Nascimento** Telefone para contato: (81) 99994-8799; **Fabrizio Oliveira Souto** Telefone para contato: (81) 98125-1146), **Adriana Baltar do Rêgo Maciel** Telefone para contato: (81) 99129-6401), **Gabriel Barreto Antonio** Telefone para contato: (81) 99610-6134) e **Rodrigo de Mattos Brito** Telefone para contato: (81) 99421-3383).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- ☐ Esta pesquisa, ao considerar os efeitos benéficos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS), **irá utilizá-la em combinação com treinamento motor** para atuar no controle de sintomas (fadiga e dor) **ocasionados pela COVID-19** e analisar sua aplicação e efeitos nesse contexto. O objetivo desta pesquisa é **investigar se a tDCS combinada com treinamento motor é capaz de reduzir os sintomas de fadiga e/ou dor induzidas na COVID-19**. O estudo será realizado no Departamento de Fisioterapia da UFPE. Os voluntários serão distribuídos em dois grupos, nos quais um terá a aplicação da tDCS em conjunto com treinamento motor (por 30 minutos) e o outro grupo terá a tDCS por apenas 30 segundos e treinamento motor por 30 minutos. Os participantes do estudo serão submetidos a 12 sessões. Na primeira sessão serão feitas avaliações iniciais (de dor e fadiga) Da segunda a décima primeira sessão, os pacientes serão submetidos às intervenções já descritas cinco vezes por semana durante duas semanas. Após as sessões terapêuticas, na décima segunda sessão do estudo e na décima terceira, as avaliações serão repetidas.
- ☐ **RISCOS:** Pode surgir no momento da aplicação do tDCS vermelhidão, ardência e formigamento no local onde os eletrodos serão instalados e sintomas como sonolência, fadiga e tontura. Sendo estes, efeitos mínimos e sem grandes impactos.
- ☐ **BENEFÍCIOS diretos/indiretos** para os voluntários: A tDCS é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva indolor que apresenta efeitos benéficos no tratamento da fadiga e da dor (enfoques sintomatológicos deste estudo) conforme demonstrado em literatura científica. A aplicação desta técnica em conjunto com o treinamento motor pode potencializar e maximizar seus efeitos.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (avaliações, fotos e filmagens), ficarão armazenados em computadores, sob a responsabilidade da pesquisadora **Kátia Karina do Monte Silva Machado, no endereço: Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n– Cidade Universitária, Recife – PE, 50670-901, no Laboratório de Neurociência Aplicada - LANA**, pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br)**.

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua como uma estratégia para o manejo de distúrbios gerados pelo COVID-19: um ensaio clínico controlado e randomizado**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia a pesquisa.

Local e data _____

Impressão
digital
(opcional)

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

7.3 APÊNDICE C – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM

Eu _____, CPF _____, RG _____, depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa da pesquisa intitulada **“Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua como uma estratégia para o manejo de distúrbios gerados pelo COVID-19: um estudo multicêntrico”**, bem como de estar ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), AUTORIZO, através do presente termo, os pesquisadores **Kátia Karina do Monte Silva Machado e Patrícia Lopes Ferreira de Lima** a realizar as fotos/filmagem que se façam necessárias sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos/imagens (seus respectivos negativos) e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores da pesquisa, acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA, Lei N.º 8.069/ 1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.º 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto N.º 3.298/1999, alterado pelo Decreto N.º 5.296/2004).

Recife, _____ de 2023,

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

7.4 APÊNDICE D – TRIAGEM CLÍNICA

Triagem Clínica

ID do registro: _____ Data: _____ Hora: _____

Nome Completo: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo no nasc.: _____

Endereço: _____ Tel.: _____

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____

1. Há quanto tempo você teve COVID-19? _____
2. Você confirmou a infecção por algum teste? _____
3. Possui teste positivo no seu nome? _____
4. Você apresenta sintomas relacionados ao COVID-19, ou seja, algum sintoma o qual você não tinha antes de ser infectado pelo COVID-19? _____
5. Data de início dos sintomas: _____
6. Caso a resposta anterior seja “Sim”, quais dos seguintes sintomas você apresenta?
 - a. Fadiga/cansaço
 - b. Dor
 - c. Alterações de cognição
 - d. Humor deprimido
7. Apresenta algum outro sintoma que não foi descrito anteriormente? _____

8. Há quanto tempo você sente os sintomas relatados acima? _____

9. História da Doença Atual (sintomas pós COVID-19) _____

10. Questionário Nórdico
 - a. Sente dor no pescoço?
 - b. Sente dor na coluna?
11. Possui alguma doença associada? _____
12. Faz uso de algum medicamento? Qual? _____

7.5 APÊNDICE E – TESTE DE PERCEPÇÃO DE MELHORA

Teste de percepção de melhora

	0	1	2	3
Intensidade dos sintomas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frequência dos sintomas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Capacidade funcional	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Qualidade de vida	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bem-estar geral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre o sono	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a concentração	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a memória	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a motivação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a atividade física	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre o humor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a dor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre a fadiga	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efeito sobre o comprometimento cognitivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quais são as principais alterações que você observou?

7.6 APÊNDICE F – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS DA AVALIAÇÃO, REAVALIAÇÃO E DO ACOMPANHAMENTO

Questionário sobre efeitos adversos da avaliação e reavaliação

Por favor, marque todas as opções que sejam relevantes de acordo com a experiência do voluntário em relação aos possíveis efeitos adversos da avaliação:

- ☐ Fadiga (cansaço)
- ☐ Impaciência
- ☐ Dificuldade em compreender uma pergunta ou teste
- ☐ Perda de concentração
- ☐ Desconforto psicológico (memórias traumáticas, desconforto emocional ou sentimentos de ansiedade)
- ☐ Tempo prolongado (interferiu em algum compromisso após a avaliação?)
- ☐ Fome
- ☐ Dor de cabeça
- ☐ Dor corporal

7.7 APÊNDICE G – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS DA INTERVENÇÃO

Ficha de efeitos adversos da intervenção

Você sentiu algum desconforto durante a estimulação elétrica? Por favor, indique a intensidade do seu desconforto de acordo com a seguinte escala:

- Nenhum (0) = Não senti a sensação mencionada
- Leve (1) = Senti a sensação mencionada de forma leve
- Moderado (2) = Senti a sensação mencionada
- Forte (3) = Senti a sensação mencionada de forma considerável

	0	1	2	3
Coceira	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensação de queimação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonolência	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gosto metálico/ferro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fadiga	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dificuldade de concentração	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mudança de humor aguda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor - cabeça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor - pescoço	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor - couro cabeludo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Formigamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Caso tenha mencionado outros efeitos adversos, quais são eles? _____

Em caso de sensação percebida, quando começou?

☐ início ☐ meio ☐ fim

Localização das sensações:

☐ difusa ☐ localizada

Especifique a sensação e sua localização: _____

Duração da sensação:

☐ apenas no início ☐ parou no meio da sessão ☐ parou no final da sessão

Quanto essas sensações AFETARAM seu estado geral?

☐ nada ☐ ligeiramente ☐ consideravelmente ☐ extremamente

AVALIADOR

Apresenta vermelhidão na pele? ☐ sim ☐ não

Caso sim, especifique: _____

Apresenta machucado na pele? ☐ sim ☐ não

Caso sim, especifique: _____

Evolução diária do paciente: _____

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO: TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ASSOCIATED WITH AEROBIC EXERCISE AS A STRATEGY FOR MANAGING FATIGUE AND PAIN IN LONG COVID: A FEASIBILITY STUDY

----- Forwarded message -----

De: **The Journal of Pain** <em@editorialmanager.com>

Date: qui., 21 de ago. de 2025 às 11:47

Subject: Submission Confirmation

To: Katia Monte-Silva <monte.silva@ufpe.br>

Dear Professor Monte-Silva,

Your submission entitled "Estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao exercício aeróbico como estratégia para o manejo da fadiga e da dor na COVID longa: um estudo de previsão" has been received by The Journal of Pain.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/jpain/>.

Your username is: Katia Monte Silva

If you need to retrieve password details,

please go to: http://ees.elsevier.com/jpain/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

The Journal of Pain

8.2 ANEXO B – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (BACHARELADO EM FISIOTERAPIA): ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA PARA O CONTROLE DA DOR DA COVID LONGA: UM ESTUDO DE VIABILIDADE


ATTENA
 Repositório Digital da UFPE

[>> Busca avançada](#)

[Navegar](#) -
 [Sobre](#) -
 [Ajuda](#) -
 [Contato](#) -
 [Idioma](#) -
 [Entrar](#)

RI UFPE / Trabalhos de Conclusão de Curso / (CCS) Centro de Ciências da Saúde / (CCS-DFS) - Departamento de Fisioterapia / (TCC) - Fisioterapia

Use este identificador para citar ou linkar para este item: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/56636>

Compartilhe esta página

Título:	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da Covid longa : um estudo de viabilidade.
Autor(es):	LIMA, Bárbara Sousa Neves de
Palavras-chave:	Covid longa; Dor; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Exercício Físico
Data do documento:	18-Mar-2024
Citação:	LIMA, Bárbara. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da Covid longa: um estudo de viabilidade. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.
Abstract:	Introdução: após a pandemia de Covid-19 parte da população vem apresentando sintomas tardios inerentes à exposição ao vírus, sendo a dor um dos sintomas tardios referidos. Para o manejo da dor crônica é bem estabelecido o benefício do exercício e da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). Estudos demonstram que a tDCS pode potencializar os efeitos do exercício, portanto, pressupõe-se que a combinação desses recursos possa também reduzir a dor em pacientes com Covid longa. Objetivos: avaliar a viabilidade de um ensaio clínico com uso da tDCS associada ao exercício no tratamento de indivíduos com quadros algícos relacionados à Covid longa. Métodos e materiais: pacientes foram alocados em dois grupos: tDCS real (2mA, córtex motor primário) ou tDCS sham. Ambos os grupos foram submetidos a 10 sessões de exercício físico (30 minutos) na esteira, juntamente à tDCS. Foram considerados os seguintes indicadores de viabilidade: (i) o processo (taxa de recrutamento, taxa de consentimento e taxa de retenção), o recurso (taxa de aderência), a gestão (benefícios após o tratamento) e a segurança (presença de efeitos adversos). Resultados: a elevada proporção de voluntários excluídos durante o processo de recrutamento (54,1%) e a baixa inclusão de pacientes elegíveis (45,8%) revelam um comprometimento da viabilidade do ensaio clínico. Ademais, a taxa de segurança também apresentou elevado percentual (83,3%). Em relação aos desfechos clínicos, ambos os grupos apresentaram resultados positivos em relação aos sintomas algícos, com maiores percentuais de melhora no grupo sham. Conclusão: diante dos resultados, conclui-se que a viabilidade de um ensaio clínico apresenta-se comprometida, se faz necessário rever critérios de inclusão e métodos do estudo. Os dados preliminares, parecem também não indicar o benefício de combinar a tDCS ao exercício físico.
URI:	https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/56636
Aparece nas coleções:	(TCC) - Fisioterapia

8.3 ANEXO C – CERTIFICADO CONIC DO TRABALHO: ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA PARA O CONTROLE DA DOR DA COVID LONGA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO NO CONGRESSO UNIFICADO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (32º CONIC - NOVEMBRO/2024)

	<h1>CERTIFICADO</h1>	
<p>Certificamos que RHAYSSA MUNIZ ALBUQUERQUE participou do Congresso Unificado de Iniciação Científica da Universidade Federal de Pernambuco, realizado entre 18 e 22 de novembro de 2024. O estudante apresentou o trabalho intitulado ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA PARA O CONTROLE DA DOR DA COVID LONGA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO como resultado de sua participação em um dos Programas de Iniciação Científica da UFPE (PIBIC; PIBIC-AF; PIBIC-EM; ou PIBITI) na vigência 2023-2024, sob orientação do (a) Professor (a) KATIA KARINA DO MONTE SILVA MACHADO.</p>		
 _____ PROFESSOR PEDRO CARELLI PRÓ-REITOR DE PESQUISA E INOVAÇÃO	 _____ PROFESSOR JOAQUIM MARTINS DIRETOR DE PESQUISA	 _____ PROFESSORA BRUNA BEZERRA COORDENADORA GERAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

8.4 ANEXO D – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO: NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION FOR STROKE-RELATED MOTOR IMPAIRMENT AND DISABILITY: AN UMBRELLA REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS



OPEN ACCESS

EDITED BY
Johannes Boltze,
University of Warwick, United Kingdom

REVIEWED BY
Xiaoyun Zhang,
Shenzhen Longhua District Central
Hospital, China
Tizian Rosenstock,
Charité University Medicine Berlin, Germany
Rita Huan-Ting Peng,
University of Illinois at Urbana-Champaign,
United States

*CORRESPONDENCE
Daniele Piscitelli
✉ daniele.piscitelli@uconn.edu;
✉ daniele.piscitelli@unimib.it

[†]These authors have contributed equally to
this work

RECEIVED 23 May 2025
ACCEPTED 30 July 2025
PUBLISHED 09 September 2025

CITATION
Rithiely B, Shirahige L, Lima P, Souza M,
Marques D, Brito R, Baltar A,
Duarte-Moreira RJ, Barreto G, Andrade R,

Non-invasive brain stimulation for stroke-related motor impairment and disability: an umbrella review of systematic review and meta-analysis

Beatriz Rithiely^{1†}, Lívia Shirahige^{1,2,3†}, Patrícia Lima¹,
Maira Souza³, Déborah Marques^{1,3}, Rodrigo Brito^{1,2,3},
Adriana Baltar^{1,2,3}, Rafael J. Duarte-Moreira^{3,4}, Gabriel Barreto^{1,2,3},
Rodrigo Andrade^{3,5}, Kátia Nunes-Sá^{3,6},
Abrahão Fontes Baptista^{3,4,7}, Daniele Piscitelli^{8,9*} and
Kátia Monte-Silva^{1,2,3}

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil, ²Applied Neuroscience Institute, Recife, Pernambuco, Brazil, ³NAPeN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Recife, Brazil, ⁴Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, SP, Brazil, ⁵Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil, ⁶Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil, ⁷Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ⁸Department of Kinesiology, University of Connecticut, Storrs, CT, United States, ⁹School of Medicine and Surgery, University of Milano Bicocca, Milan, Italy

8.5 ANEXO E – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO:
PRESp-RTMS: A BIOMARKER-BASED PRESCRIPTION FOR PERSONALIZED
REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR STROKE
PATIENTS WITH UPPER EXTREMITY MOTOR IMPAIRMENT.



Topics in Stroke Rehabilitation



ISSN: 1074-9357 (Print) 1945-5119 (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/ytsr20

PRESp-rTMS: a biomarker-based PREScripton for personalized repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for stroke patients with upper extremity motor impairment

Gabriel Barreto, Rhayssa Albuquerque, Camilla Santos, Rodrigo Brito, Patrícia Lopes, Maria Das Graças Rodrigues de Araújo & Kátia Monte-Silva

To cite this article: Gabriel Barreto, Rhayssa Albuquerque, Camilla Santos, Rodrigo Brito, Patrícia Lopes, Maria Das Graças Rodrigues de Araújo & Kátia Monte-Silva (25 Sep 2025): PRESp-rTMS: a biomarker-based PREScripton for personalized repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for stroke patients with upper extremity motor impairment, Topics in Stroke Rehabilitation, DOI: [10.1080/10749357.2025.2563224](https://doi.org/10.1080/10749357.2025.2563224)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10749357.2025.2563224>



View supplementary material [↗](#)



Published online: 25 Sep 2025.

8.6 ANEXO F – CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO:
BIOMARCADORES DA RESPOSTA À ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA REPETITIVA NOS SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON: UM ESTUDO PILOTO



8.7 ANEXO G – CERTIFICADO DE MENÇÃO HONROSA DO TRABALHO:
BIOMARCADORES DA RESPOSTA À ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA REPETITIVA NOS SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON: UM ESTUDO PILOTO



8.8 ANEXO H – FICHA CLÍNICA (CASE REPORT FORM - CRF) PARA QUADRO PÓS-COVID (POST COVID-19 CRF) DA ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) - MÓDULO 1



ID do Participante | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Módulo 1 – página 1

Módulo 1: Dados demográficos e informações epidemiológicas

Este módulo está sendo preenchido pelo ☐ paciente ☐ cuidador (em caso de crianças) ☐ profissional de saúde

Nome do estabelecimento da visita de seguimento (se aplicável) _____ País _____

Data de preenchimento do Módulo 1: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.1 Informações do episódio agudo de COVID-19 <i>(primeiro episódio, no caso de reinfeção)</i> O paciente já tem um ID de Participante da CRF Rápida Principal da OMS? Se Sim, informe o ID DE PARTICIPANTE da CRF PRINCIPAL
1.2 Dados demográficos Sexo ao nascimento: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Não especificado Idade: anos; OU meses dias Altura (Comprimento): cm Peso: kg Maior nível de escolaridade concluído? <input type="checkbox"/> Nenhuma escolaridade ou nenhum ano escolar concluído <input type="checkbox"/> Ensino fundamental <input type="checkbox"/> Ensino profissionalizante <input type="checkbox"/> Ensino médio <input type="checkbox"/> Universidade Nos últimos três anos, o participante alguma vez precisou pernoitar em um hospital, centro de reabilitação ou instituição de longa permanência? <input type="checkbox"/> Sim, em um hospital <input type="checkbox"/> Sim, em um centro de reabilitação <input type="checkbox"/> Sim, uma instituição de longa permanência <input type="checkbox"/> Todas as anteriores <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei O participante foi residente de uma instituição de longa permanência antes do diagnóstico inicial de COVID-19? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei Etnia: <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Mestiça <input type="checkbox"/> Árabe <input type="checkbox"/> Latina <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Não sei Tabagismo: <input type="checkbox"/> Fumante atual <input type="checkbox"/> Ex-fumante <input type="checkbox"/> Nunca fumou <input type="checkbox"/> Não sei Abuso de substâncias: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei; Se sim: <input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Droga <input type="checkbox"/> Outra O participante atuou como trabalhador da saúde ou funcionário de laboratório após 1º de janeiro de 2020? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
Informações sobre gestação A participante estava gestante durante o episódio agudo de COVID-19? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei; Se sim, semanas de gestação no momento da suspeita clínica/diagnóstico de COVID-19: semanas <input type="checkbox"/> Não sei; Se estava gestante durante o quadro agudo, desfecho da gestação? <input type="checkbox"/> Aborto espontâneo <input type="checkbox"/> Aborto induzido <input type="checkbox"/> Natimorto <input type="checkbox"/> Nascido vivo <input type="checkbox"/> Gestação ainda em curso; Se estava gestante durante o quadro agudo, e atualmente não está mais gestante: idade gestacional no momento do parto/aborto? semanas; Caso o parto tenha ocorrido, qual foi o tipo de parto? <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Normal assistido <input type="checkbox"/> Cesárea; A participante está gestante atualmente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei; Se sim, semanas de gestação semanas <input type="checkbox"/> Não sei; Em caso de gestação recente, a participante está amamentando atualmente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei

1.3 Doenças preexistentes no ano anterior ao quadro agudo de COVID-19:

No ano anterior ao quadro agudo de COVID-19, o participante foi diagnosticado com alguma das doenças a seguir?

Asplenia: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Câncer: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Cardiopatia crônica (que não seja hipertensão): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Doença renal crônica: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Doença hepática crônica: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Doença pulmonar crônica: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Doença neurológica crônica: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Demência ☐ AVC ☐ Esclerose múltipla ☐ Doença de Parkinson;

Diabetes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

HIV: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei; Se sim, em tratamento com TAR? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, qual esquema? ☐ TAR com inibidor de protease; ☐ TAR com NNRTI ☐ TAR com inibidor de integrase;

Último exame de carga viral: _____ cópias/ml; Última contagem de células CD4: [] [] [] células/mm³;

Hipertensão: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, o participante usa medicamento? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Imunodeficiência: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Transtornos mentais: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei.

Se sim, especifique: ☐ Psicoses ☐ Depressão ☐ Ansiedade;

Obesidade (IMC>30): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Tuberculose: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei; Se sim ☐ Ativa ☐ Prévia;

Qualquer outra doença: ☐ Sim ☐ Não; Se sim, especifique _____

1.4 Diagnóstico de quadro agudo de COVID-19 (primeiro episódio em caso de reinfecção)

Data de início dos sintomas do quadro **agudo** de COVID-19: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A];

O participante recebeu **diagnóstico** de COVID-19 de um profissional de saúde durante o **quadro agudo**?

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

O participante fez **teste diagnóstico**? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei; Se sim, responda às próximas três perguntas:

O participante fez **teste de PCR** durante o quadro agudo?

☐ Sim, positivo ☐ Sim, negativo ☐ Não realizado ☐ Não sei;

Se positivo, data do PCR positivo: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A] O participante fez **teste de antígeno** (teste rápido) durante o quadro agudo?

☐ Sim, positivo ☐ Sim, negativo ☐ Não realizado ☐ Não sei;

Se positivo, data do teste de antígeno positivo: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A] O participante fez **teste de anticorpos** durante/após o quadro agudo?

☐ Sim, positivo ☐ Sim, negativo ☐ Não realizado ☐ Não sei;

Se positivo, data do teste de anticorpos positivo: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A]

Classifique a **gravidade do quadro agudo** de COVID-19 com base nos critérios da OMS descritos na tabela a seguir. Marque a classificação que se aplica: ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave ☐ Crítico ☐ Não sei

Classificação clínica da OMS	Com base nos registros clínicos disponíveis	Com base em autorrelato, caso não haja registros clínicos disponíveis
Leve	Sem hipóxia ou pneumonia	Não recebeu oxigênio
Moderado	Sinais clínicos de pneumonia não grave E SpO ₂ ≥ 90% em ar ambiente	
Grave	Adultos/adolescentes: Sinais clínicos de pneumonia grave E SpO ₂ <90% em ar ambiente; OU FR > 30 irpm Crianças: Sinais clínicos de pneumonia grave E pelo menos um dos seguintes: cianose central; OU SpO ₂ < 90%; OU desconforto respiratório grave (por ex. respiração acelerada, estridor, tiragem muito acentuada); OU sinais gerais de perigo (incapacidade de sugar ou beber, letargia ou ausência de consciência, convulsões)	Recebeu oxigênio (ou foi estabelecida necessidade, mas não havia disponibilidade)
Crítico	SDRA; OU sepse/choque séptico; OU embolia pulmonar, síndrome coronariana aguda, AVC agudo; OU síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com associação temporal à COVID-19	Recebeu ventilação invasiva (ou máximo suporte respiratório disponível)

1.5 Manejo clínico de sintomas durante episódio agudo de COVID-19

Nível mais alto de atenção recebido durante o episódio agudo? ☐ Internado em hospital ☐ Autocuidado/medicamentos não controlados ☐ Tratado em domicílio/telemedicina ☐ Atendimento ambulatorial ☐ Não sei;

Em caso de internação:

Data da internação: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A]; Data da alta: [D][D]/[M][M]/[A][A][A][A];

Duração (total) da internação durante o episódio agudo de COVID-19: [] [] [] dias;

O participante foi internado na Unidade de Terapia Intensiva ou em uma unidade semelhante? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

O participante recebeu terapia com oxigênio durante o episódio agudo? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Se sim, o participante recebeu ventilação invasiva (uma máquina que respira no lugar do paciente)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Se sim, o participante recebeu ventilação não invasiva (por exemplo, uma máscara que fornece ar pressurizado e oxigênio para ajudar o paciente a respirar)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Tratamento: O participante recebeu tratamento para a COVID-19? ☐ Sim ☐ Não;

Se sim, preencha a seção a seguir:

Recebeu antibiótico? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Macrolídeos (por exemplo, azitromicina, claritromicina) ☐ Fluoroquinolonas (por exemplo, ciprofloxacina, levofloxacina) ☐ Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (por exemplo, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepima) ☐ Carbapenênicos (por exemplo, imipenem, meropenem) ☐ Piperacilina + tazobactam ☐ Amoxicilina-clavulanato ☐ Cotrimoxazol ☐ Outros antibióticos; Duração da antibioticoterapia (em dias): [] []

Recebeu antitrombóticos/anticoagulantes? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Heparina não fracionada ☐ Heparina de baixo peso molecular ☐ Varfarina ☐ Anticoagulante oral direto ☐ Outro; Dose: ☐ Dose profilática ☐ Dose terapêutica

Recebeu antivirais? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especificar: ☐ Lopinavir/ritonavir ☐ Darunavir +/- cobicistate ☐ Remdesivir ☐ Favipiravir ☐ Aciclovir/ganciclovir ☐ Oseltamivir ☐ Outro _____;

1.5 Manejo clínico de sintomas durante episódio agudo de COVID-19

Recebeu transfusão de hemocomponentes? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Imunoglobulina endovenosa ☐ Plasma convalescente ☐ Outro;

Recebeu cloroquina/hidroxicloroquina? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, finalidade: ☐ profilaxia de malária ☐ profilaxia da COVID-19; ☐ tratamento da COVID-19

Agentes experimentais:

Recebeu ivermectina? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Recebeu interferon? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Recebeu ecilizumabe? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Recebeu fitoterapia? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Recebeu antagonistas de IL-1? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Anakinra ☐ Canakinumabe; ☐ Outro antagonista de IL-1;

Recebeu antagonistas de IL-6? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Siltuximabe ☐ Sarilumabe ☐ Tocilizumabe ☐ Outro antagonista de IL-6;

Recebeu inibidores da quinase? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Acalabrutinibe ☐ Ibrutinibe ☐ Zanubrutinibe ☐ Baricitinibe ☐ Ruxolitinibe ☐ Tofacitinibe ☐ Ruxolitinibe; ☐ Outros inibidores da quinase;

Recebeu anticorpos monoclonais neutralizantes? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei; Se sim, especifique:

Outros agentes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei; Se sim, especifique:

Recebeu corticoides? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei;

Se sim, especifique: ☐ Dexametasona ☐ Hidrocortisona ☐ Prednisona ☐ Metilprednisolona ☐ Outro

Duração da corticoterapia (em dias): [] [] Dose: Via de administração: ☐ Oral ☐ Endovenosa ☐ Inalatória

8.9 ANEXO I – FICHA CLÍNICA (CASE REPORT FORM - CRF) PARA QUADRO PÓS-COVID (POST COVID-19 CRF) DA ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) - MÓDULO 2

Module 2. Entrevista de seguimento

Este módulo está sendo preenchido pelo ☐ paciente ☐ cuidador (em caso de crianças) ☐ profissional de saúde

Data da entrevista de seguimento: [D_][D_]/[M_][M_]/[A_][A_][A_]

País _____ Cidade: _____ Nome do estabelecimento (se aplicável) _____

2.1 Internação hospitalar após o quadro agudo de COVID-19
O participante foi internado no hospital por alguma possível complicação da COVID-19 após o episódio agudo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei; Se sim, data da reinternação [D_][D_]/[M_][M_]/[A_][A_][A_] e especifique o tipo da complicação na seção 3.5
2.2 Reinfecção
O paciente vivenciou um segundo episódio/reinfecção pelo SARS-CoV-2? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei Se sim, data do segundo PCR positivo : [D_][D_]/[M_][M_]/[A_][A_][A_] Nível mais alto de atenção recebido durante o segundo episódio? <input type="checkbox"/> Internado em hospital <input type="checkbox"/> Autocuidado/medicamentos não controlados <input type="checkbox"/> Atendimento ambulatorial/telemedicina <input type="checkbox"/> Estabelecimento comunitário <input type="checkbox"/> Não sei
2.3 Situação de vacinação contra a COVID-19
O participante já tomou alguma vacina contra a COVID-19? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei Se sim, número de doses recebidas: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Não sei Nome do produto da dose 1 da vacina contra a COVID-19: <input type="checkbox"/> Moderna <input type="checkbox"/> Pfizer-BioNTech <input type="checkbox"/> AstraZeneca <input type="checkbox"/> Janssen <input type="checkbox"/> Novavax <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Não sei; Data da dose 1 da vacina: [D_][D_]/[M_][M_]/[A_][A_][A_] Nome do produto da dose 2 da vacina contra a COVID-19: <input type="checkbox"/> Moderna <input type="checkbox"/> Pfizer-BioNTech <input type="checkbox"/> AstraZeneca <input type="checkbox"/> Janssen <input type="checkbox"/> Novavax <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Não sei; Data da dose 2 da vacina: [D_][D_]/[M_][M_]/[A_][A_][A_] Fonte da informação: <input type="checkbox"/> Comprovação documentada (carteira de vacinação/passaporte de vacinação/registro do estabelecimento/outro); <input type="checkbox"/> Reconvocação
2.4 Situação ocupacional
Houve alguma mudança na carga horário de trabalho ou de estudo comparado a antes do episódio agudo de COVID-19? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei; Se sim, especifique: <input type="checkbox"/> Aumentou a carga horária de trabalho/estudo <input type="checkbox"/> Diminuiu a carga horária de trabalho/estudo <input type="checkbox"/> Parou de trabalhar ou estudar desde a COVID-19 <input type="checkbox"/> Não sei; Se carga horária diminuiu ou parou de trabalhar ou estudar, qual foi o motivo? <input type="checkbox"/> Problema de saúde <input type="checkbox"/> Nova responsabilidade como cuidador <input type="checkbox"/> Trabalho ou estudo indisponível devido a restrições da COVID-19 <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Prefiro não responder <input type="checkbox"/> Não sei

2.5 Situação funcional (não é necessário preencher esta seção para crianças <15 anos)				
Capacidade de autocuidado: <input type="checkbox"/> A mesma de antes da COVID-19 <input type="checkbox"/> Piorou <input type="checkbox"/> Melhorou <input type="checkbox"/> Não sei				
Pense a respeito dos últimos sete dias. Que nível de dificuldade o participante teve com as seguintes atividades:	Pontuação: 0 Nenhuma dificuldade 1 Dificuldade leve 2 Dificuldade moderada 3 Dificuldade grave 4 Dificuldade extrema ou não conseguiu	Comparado a antes da COVID-19, ficou mais fácil/mais difícil/igual?		
		Mais fácil	Mais difícil	Igual
Ficar em pé por longos períodos, como 30 minutos?				
Cuidar das tarefas domésticas?				
Aprender algo novo, como aprender a chegar em um lugar novo?				
Participar de atividades na comunidade (por exemplo, festivais, eventos religiosos, outros)?				
Sentir-se emocionalmente afetado por seus problemas de saúde?				
Concentrar-se em uma atividade por dez minutos?				
Caminhar uma longa distância, como um quilômetro (ou equivalente)?				
Lavar o corpo todo?				
Vestir-se?				
Lidar com pessoas que você não conhece?				
Manter uma amizade?				
Atividades cotidianas de trabalho/estudo?				
Pontuação TOTAL				

Caso sejam usadas outras escalas: Nome da escala: ____ Pontuação [] [] [] [] [] [] [] []

² **ID do participante:** obter o **código do site**, com 4 dígitos, pelo endereço COVID_ClinPlatform@who.int. Informar o **número do paciente** com 5 dígitos (por ex. 00001, 00002 etc.) e registrar a informação em um livro de registros.

2.6 Incidência de sintomas após quadro agudo de COVID-19

O participante apresentou algum dos sintomas a seguir após o quadro agudo de COVID-19/ desde a alta hospitalar da COVID-19, que **nunca tinham** apresentado antes do quadro agudo de COVID-19? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Se sim, responda às perguntas a seguir:

Ansiedade: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Alterações de comportamento: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Impossibilidade de mover e/ou sentir um dos lados do corpo ou face: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor no peito: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Constipação: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Humor deprimido: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Diarreia: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dismenorria: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Tontura/atordoamento: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Desmaios/apagões: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Febre: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Esquecimento: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Espasmos nos membros: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor/inchaço nas articulações: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Perda de apetite: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Perda do interesse/prazer: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Lesões nodulares: (arroxeadas/rosadas/azuladas) **nos dedos dos pés/dedos de COVID:** ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Náusea/vômitos: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Adormecimento ou formigamento: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor ao respirar: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Palpitações: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Tosse seca persistente: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Fadiga persistente: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de audição: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor de cabeça persistente: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor muscular persistente: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Mal-estar após esforço físico: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de micção: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de visão: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de deglutição: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de equilíbrio: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Problemas de marcha/quedas: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Redução do olfato: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Redução do paladar: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Zumbido nos ouvidos: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Convulsões: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Falta de ar: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente

Se sim: ☐ Presente ☐ Em repouso ☐ Em atividade ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Erupção cutânea: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Se sim, marque todas as áreas do corpo que se aplicam: ☐ Face ☐ Tronco (barriga ou costas) ☐ Braços ☐ Pernas ☐ Nádegas

☐ Dedos dos pés ☐ Dedos das mãos

Lentidão de movimento: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dormindo menos: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dormindo mais: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Rigidez muscular: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dor de estômago: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Inchaço nos tornozelos: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Tremores: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Dificuldade de se concentrar: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, e ainda está presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Fraqueza nos membros: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Perda de peso: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

As perguntas a seguir não devem ser preenchidas para crianças < 15 anos:

Disfunção erétil: ☐ Sim, mas já não está presente ☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

Alucinações (ver ou ouvir coisas que os outros não veem nem ouvem): ☐ Sim, mas já não está presente

☐ Sim, ainda presente ☐ Sim, intermitente ☐ Não ☐ Não sei

8.10 ANEXO J – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - VERSÃO CURTA (IPAQ CURTO)



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

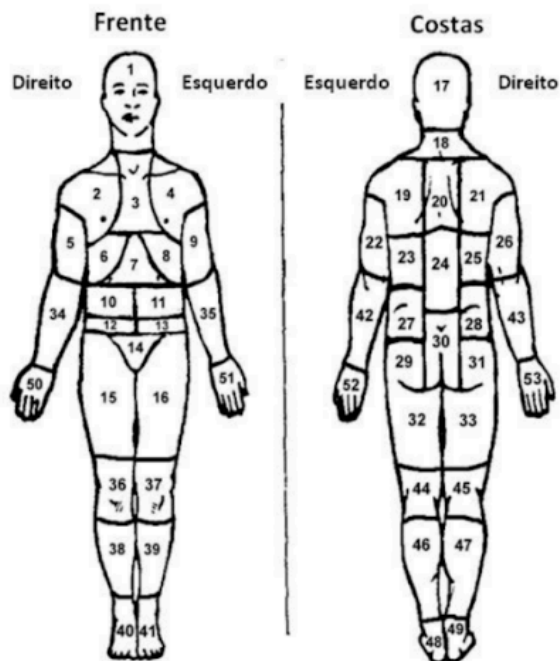
8.11 ANEXO K – INVENTÁRIO BREVE DE DOR (IBD)

Dor (inventário breve de dor - IBD)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje dor diferente dessas?

1. Sim () 2. Não ()

2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor e onde a dor é mais intensa.



3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento).

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

7) Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

Nome	Dose / Frequência	Data de Início

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando? (Indique o percentual que o voluntário circulou)

Circule o percentual que melhor representa o alívio que você obteve.

Sem alívio | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% | alívio completo

9) Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua (Indique o número que o voluntário circulou):

Atividade geral

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Humor

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade de caminhar

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Trabalho

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Relacionamento com outras pessoas

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

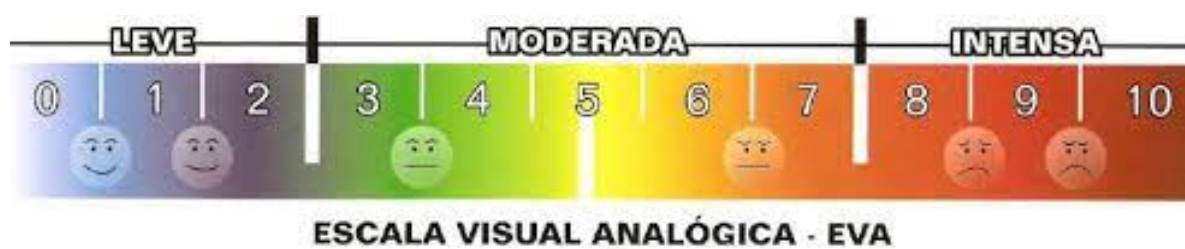
Sono

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade para apreciar a vida

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

8.12 ANEXO L – ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)



8.13 ANEXO M – ESCALA DE IMPACTO DA FADIGA MODIFICADA (MFIS)

Data: ____/____/____
 dia mês ano

INSTRUÇÕES:

Em seguida será apresentado um conjunto de afirmações sobre como a fadiga pode afectar uma pessoa. A fadiga é uma sensação de cansaço físico e perda de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos. Por favor, leia cada afirmação cuidadosamente e desenhe um círculo em volta do número que melhor indique como a fadiga o tem afectado durante as 4 últimas semanas. Se necessitar de ajuda para marcar as respostas, peça ao entrevistador, indicando o número que melhor corresponde à sua resposta. Por favor, responda a todas as questões. Se não tiver certeza sobre qual a resposta a seleccionar, escolha aquela que estiver mais próxima daquilo que descreve o que tem vindo a sentir. O entrevistador poderá explicar algumas palavras ou frases que não compreenda.

Por causa da minha fadiga
 durante as 4 últimas
semanas....

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho estado menos alerta.	0	1	2	3	4
2. Eu tenho tido dificuldades em manter a atenção por períodos longos.	0	1	2	3	4
3. Eu tenho sido incapaz de pensar claramente.	0	1	2	3	4

4. Eu tenho andado desastrado e descoordenado.	0	1	2	3	4
5. Eu tenho andado esquecido.	0	1	2	3	4
6. Eu tenho tido necessidade de me moderar nas minhas actividades físicas.	0	1	2	3	4
7. Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que exija esforço físico.	0	1	2	3	4
8. Eu tenho estado menos motivado para participar em actividades sociais.	0	1	2	3	4
9. Eu tenho estado limitado na minha capacidade para fazer coisas fora de casa.	0	1	2	3	4
10. Eu tenho tido dificuldades em manter o esforço físico por períodos longos.	0	1	2	3	4
11. Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4
12. Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que exija esforço mental.	0	1	2	3	4
13. Os meus músculos têm estado fracos.	0	1	2	3	4
14. Eu tenho estado fisicamente desconfortável.	0	1	2	3	4

Por causa da minha fadiga
durante as 4 últimas
semanas....

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
15. Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que exijam esforço mental.	0	1	2	3	4
16. Eu tenho tido dificuldades em organizar os meus pensamentos quando estou a fazer coisas em casa ou no trabalho.	0	1	2	3	4
17. Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que exijam esforço físico.	0	1	2	3	4
18. O meu pensamento tem estado mais lento.	0	1	2	3	4
19. Eu tenho tido dificuldades de concentração.	0	1	2	3	4
20. Eu tenho limitado as minhas actividades físicas.	0	1	2	3	4
21. Eu tenho tido necessidade de descansar mais frequentemente ou por períodos mais longos.	0	1	2	3	4

Distribuição dos itens na versão original:

Subescala cognitiva: itens 1,2,3,5,11,12,15,16,18,19.

Subescala física: itens 4,6,7,10,13,14,17,20,21.


Subescala psicossocial: itens 8 e 9

Distribuição dos itens na versão portuguesa:

Subescala cognitiva: itens 1,2,3,4,5,11,12,15,16,18,19.

Subescala física: itens 6,7,8,9,10,13,14,17,20,21.

8.14 ANEXO N – ESCALA DE BORG ADAPTADA

ESCALA DE BORG ADAPTADA		
PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	