



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**

**BÁRBARA SOUSA NEVES DE LIMA**

**Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da Covid  
longa: um estudo de viabilidade.**

RECIFE

2024

BÁRBARA SOUSA NEVES DE LIMA

**Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da COVID  
longa: um estudo de viabilidade.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Kátia Monte-Silva

Co Orientador: Dr<sup>ª</sup> Adriana Baltar do Rego Maciel

Recife

2024

**Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua para o controle da dor da Covid longa: um estudo de viabilidade.**

**Bárbara Sousa Neves de Lima<sup>1</sup>. Universidade Federal de Pernambuco. barbaralsn@gmail.com**

**Adriana Baltar do Rego Maciel<sup>2</sup>. Universidade Federal de Pernambuco. adrianabaltarmaciel@gmail.com**

**Kátia Monte-Silva<sup>3</sup>. Universidade Federal de Pernambuco. monte.silvakk@gmail.com**

<sup>1</sup> Graduanda em Fisioterapia – UFPE

<sup>2</sup> Doutora em Neurociências– UFPE

<sup>3</sup> Professora Adjunta do Departamento de Fisioterapias– UFPE

## **Resumo**

**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.

**Palavras-chave:** Covid longa, dor, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Exercício Físico.

## **Introdução**

Em maio de 2023 a Organização Mundial de Saúde decretou o fim da Covid-19 como uma emergência de saúde global (1). No entanto, este encerramento não representou o fim dos desafios de saúde associados ao vírus. Parte da população que foi infectada pelo vírus SARS-COV 2 vem apresentando sintomas tardios inerentes à exposição ao vírus, dentre eles: fadiga crônica, dor no peito, dor de cabeça, dor nas articulações e problemas neurocognitivos (2). Tais sintomas, quando persistem por pelo menos dois meses com um mínimo de três meses após a infecção aguda e não podem ser explicadas por outro diagnóstico, são indicativos da condição denominada Covid longa (3).

A Covid longa pode acometer toda a população, mas tem maior incidência em indivíduos mais velhos, do sexo feminino, com condições médicas pré existentes, tais como: diabetes, doenças pulmonares e transplante de órgãos (4). É estimado que existam em média mais de 100 milhões de casos de Covid longa, mundialmente, acarretando redução da qualidade de vida e dificuldade nas atividades de vida diária (5). Estima-se que a Covid longa ocorra de 10 a 20% dos casos de indivíduos infectados, e que um indivíduo a cada dez infectados pelo vírus precise deixar de trabalhar, gerando graves problemas econômicos (6).

Na expectativa de reduzir os sintomas tardios acarretados pela Covid-19, novas tecnologias em saúde têm surgido, dentre elas a estimulação transcraniana por corrente contínua, (tDCS, do inglês: *transcranial direct current stimulation*). A tDCS consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade sobre o escalpo do indivíduo com finalidade de modular a excitabilidade cortical. Evidências apontam para benefício do uso da tDCS no tratamento de casos de dor crônica, incluindo fibromialgia, migrânea, dor neuropática, dor lombar, dentre outras (7), sugerindo, portanto, que essa técnica poderia auxiliar no manejo da dor crônica da Covid longa.

Para o manejo da dor crônica é bem estabelecido também o benefício do exercício físico (8). Em casos de Covid longa, estudos apontam que o exercício físico pode trazer melhorias em diversos sistemas, promovendo benefícios como: aumento da tolerância a exercícios, redução de quadros de dispnéia, diminuição do estresse, além da capacidade de modular a dor (9). Considerando estudos prévios que demonstram que a tDCS pode

potencializar os efeitos do exercício por meio da modulação da atividade cortical (10), pressupõe-se que a combinação desses recursos terapêuticos possa contribuir significativamente para a redução da dor em pacientes com Covid longa. Neste contexto, um estudo de viabilidade seria essencial para explorar a combinação destes recursos, avaliando aspectos práticos como tolerabilidade, adesão ao tratamento e viabilidade técnica e operacional da pesquisa.

Estudos de viabilidade são importantes para a preparação de ensaios clínicos, pois permitem que os pesquisadores identifiquem e resolvam questões práticas antecipadamente, evitando o uso desnecessário de tempo e recursos em ensaios que podem não ser viáveis. Um estudo de viabilidade bem conduzido aumenta a probabilidade de que o ensaio clínico seja concluído com sucesso. Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a viabilidade do uso da tDCS, em conjunto com exercício físico, no tratamento de indivíduos que apresentem quadros algícos relacionados à covid longa.

## **Materiais e métodos**

Este estudo é um estudo de viabilidade realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) no departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (CAAE: 68571123.8.1001.5208) e Parecer: 6.131.537 e foi realizado baseado nas diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e de acordo com a Declaração de Helsinki (1964).

## **Participantes**

Os participantes foram recrutados por meio de divulgação através de redes sociais, mídias oficiais da faculdade, no departamento de fisioterapia da UFPE e em hospitais da região metropolitana do Recife. Inicialmente os participantes foram pré-triados através de um formulário eletrônico, em seguida passaram por uma segunda triagem, para confirmação de dados, através de um telefonema. Posteriormente, seguiram para uma terceira triagem realizada presencialmente no LANA, na qual foram submetidos a diversos testes e questionários para avaliação dos demais critérios de elegibilidade. Aqueles que atendiam aos

critérios de elegibilidade do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e em seguida deram início às intervenções.

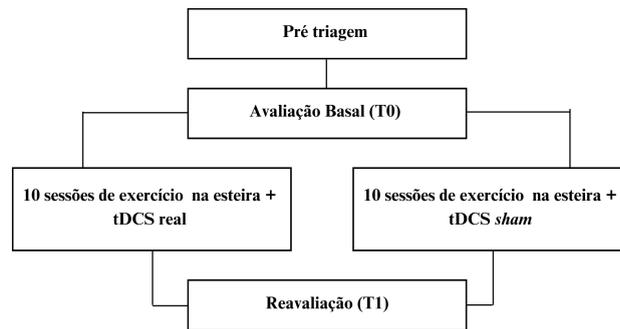
Para serem incluídos, os participantes tinham que: (i) ter idade superior a 18 anos; (ii) apresentar sequelas tardias da Covid-19 e sintomas de dor por mais de três meses após a infecção que não podem ser explicados por um outro diagnóstico. Foram excluídos do estudo participantes que: (i) faziam uso de drogas ou álcool; (ii) utilizavam medicamentos que possam alterar os resultados da pesquisa, como antibióticos e anti inflamatórios (iii) possuíam implantes metálicos na região craniana e/ou outras contradições à aplicação da tDCS (11). Como critérios de descontinuidade do estudo foram elegidos: (i) presença de efeito adverso durante o tempo da pesquisa, dentre eles: dores fortes de cabeça e queixas de tontura e (ii) mais de duas faltas durante o período de coleta .

### **Procedimentos experimentais**

Os participantes foram randomizados e alocados em dois grupos: (i) tDCS real + exercício na esteira; (ii) tDCS *sham* + exercício de esteira. A randomização dos participantes foi realizada através do site: [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Para respeitar o sigilo de alocação , a alocação dos participantes foi armazenada em envelopes opacos, selados e enumerados, a qual apenas o responsável pela aplicação da tDCS tinha acesso. Dessa forma, (i) o avaliador e (ii) o voluntário estavam mascarados quanto ao tipo de estimulação a qual o voluntário foi submetido (estudo duplo-cego).

A intervenção ocorreu da seguinte maneira: na primeira sessão, foi realizada a avaliação basal (T0) de forma presencial no LANA. Da segunda à décima primeira sessão eram realizados os exercícios na esteira, em conjunto com a tDCS, levando em consideração a randomização. As intervenções foram realizadas em dias consecutivos, cinco vezes na semana, durante duas semanas. Na décima segunda sessão ocorreu a reavaliação (T1), os testes e questionários foram reaplicados. Totalizando assim, doze sessões durante o estudo (Figura 1).

**Figura 1: Fluxograma do estudo.**



## **Desfechos Clínicos**

Esse estudo é um subprojeto de um estudo de mestrado, durante a avaliação foram realizados inúmeros testes e foram aplicadas várias escalas para avaliar diferentes desfechos. Para esse projeto foram levadas em consideração apenas duas medidas avaliativas: o Inventário Breve de Dor (IBD) e a Escala Visual Analógica (EVA). Ambas avaliaram o quadro doloroso dos participantes que foram infectados pela Covid-19.

O Inventário Breve de Dor (IBD) é dividido em nove sessões que avaliam: intensidade, local, uso de medicamentos, interferência da dor em atividades de vida diária e atividades sociais. O participante foi avaliado levando em consideração a dor que estava sentindo no momento da avaliação, a dor mais intensa e a menos intensa, e durante as 24h pregressas a avaliação, foi feita uma média das dores relatadas.

A Escala Visual Analógica (EVA), varia de 0 (ausência de dor) até 10 (maior do possível), é um instrumento para avaliação da intensidade da dor e para verificação da evolução do paciente durante o tratamento.

Ao final da avaliação foi realizado o questionário de efeitos adversos. Foi considerada a presença de efeitos adversos, se o participante referisse: dificuldade de compreensão, fome, dor no corpo, fadiga, desconforto psicológico, dor de cabeça e a percepção de que a duração do procedimento de avaliação foi excessivamente longa.

Adicionalmente, ao final das sessões terapêuticas, os voluntários foram questionados quanto a sua percepção de melhora sobre a dor por meio de uma escala Likert de 1 (nenhuma melhora) e 5 (melhora extremamente significativa).

## **Intervenções terapêuticas**

### **Estimulação transcraniana por corrente contínua**

A tDCS foi aplicada através de eletroestimulador, (*Neuroconn*<sup>®</sup>/Alemanha) seguindo os parâmetros: 2mA, 10 segundos de rampa de subida e 10s de rampa de descida. Os eletrodos de tamanho 5 x 7 cm 2 foram colocados dentro de esponjas úmidas por solução salina e posicionados no escalpo dos participantes. O eletrodo catódico foi posicionado na região supra orbital do lado direito. O eletrodo anódico foi posicionado em C3 (de acordo com o sistema 10/20 de posicionamento de eletrodos), na região que corresponde ao córtex motor primário esquerdo. A tDCS foi aplicada durante 30 minutos. Para os participantes do grupo *sham*, a estimulação ficou ligada durante 30 segundos, mas os eletrodos permaneceram no mesmo posicionamento durante todo o tempo do treinamento da esteira (12).

Ao fim dos 30 minutos, foi realizado o questionário de efeitos adversos. Eram monitorados a presença de: dor de cabeça, pescoço e couro cabeludo, formigamento, coceira, sensação de queimadura, sonolência, fadiga, gosto metálico/ferro, dificuldade de concentração, mudança de humor, entre outros desconfortos que tenha sido apresentado durante esse tempo. Caso os participantes relatassem algum desconforto, eles graduavam sua intensidade como sendo: 1- leve, 2- moderada ou 3- forte. Além disso, era questionado o momento em que esse desconforto se apresentou, e como interferiu no estado geral para o que o participante conseguisse completar todo o exercício na esteira (13).

### **Exercício físico na esteira**

O exercício na esteira (Biodex Medical Systems, Inc., New York, USA) durava 30 minutos e foi realizado em conjunto com a tDCS. O exercício era dividido em fases considerando a frequência cardíaca (FC) máxima do voluntário, que era definida através da equação:  $208 - (0,7 * \text{idade})$ . Nos primeiros 5 minutos, o exercício permaneceu na velocidade na qual o voluntário fosse capaz de manter na faixa entre 50-60% da sua FC máxima. Em seguida, durante 20 minutos, a velocidade aumentava para atingir a FC alvo era entre 64-76%. Por fim, nos últimos 5 minutos, a velocidade era reduzida para manter a FC do voluntário abaixo de 60% da FC máxima (14, 15). O limite para o esforço do voluntário era a frequência alvo de 76% da FC máxima, mas caso apresentasse sinais severos de fadiga, o exercício era interrompido e o paciente permanecia em repouso até completar os 30 minutos da tDCS.

## Análise de dados

Para realizar a avaliação de viabilidade do estudo foram considerados indicadores relacionados ao processo, recurso, gestão e segurança do tratamento. A viabilidade do processo foi avaliada por meio da (i) taxa de voluntários recrutados (número de indivíduos recrutados e elegíveis), (ii) taxa de consentimento (disponibilidade dos voluntários em participar da pesquisa) e (iii) taxa de retenção (capacidade do estudo em manter os voluntário até o fim da pesquisa). Para avaliar a viabilidade do recurso foi analisada (i) a taxa de aderência (capacidade do voluntário de seguir os protocolos do estudo) e (ii) o tempo para realização do tratamento. A viabilidade de gestão foi avaliada através da percepção de benefícios após o tratamento. Por fim, a segurança do tratamento foi avaliada pela segurança da avaliação e (ii) da intervenção, ambas medidas pela percentagem de efeitos adversos (16). Para a intervenção, apenas a presença de efeitos adversos graves ( náuseas e dores de cabeças intensas) foi considerada na análise da viabilidade.

A viabilidade do estudo foi mensurada considerando os critérios de sucesso estabelecidos na literatura científica. Os indicadores, medidas de avaliação e os critérios de sucesso são sumariamente apresentados no quadro 1. Para os desfechos clínicos, os dados das medidas estão apresentados por média e desvio padrão e percentagem de mudança com relação ao início do tratamento.

**Quadro 1: Detalhes dos indicadores para avaliação da viabilidade de um ensaio clínico.**

<b>Indicadores de Viabilidade de ensaios clínicos</b>	<b>Medidas de avaliação</b>	<b>Crítérios para sucesso</b>
<b>Processo</b> (i) Taxa de recrutamento (ii) Taxa de consentimento (iii) Taxa de retenção	(i) número de participantes recrutados e elegíveis (ii) disponibilidade dos participantes em participar da pesquisa (iii) capacidade do estudo em manter os participantes até o fim da pesquisa	(i) 50% dos pacientes recrutados (ii) 85% dos participantes elegíveis (iii) 85% dos participantes concluíram o estudo
<b>Recursos</b> (i) Taxa de aderência	(i) mede a capacidade do participante de seguir os protocolos do estudo	(i) 85% dos participante incluídos no estudo no estudo atenderam a 7 sessões de intervenção
<b>Gestão</b> (i) Percepção de benefícios após o tratamento	(i) número de participantes que atingiram percepção de benefício com o tratamento	(i) 85% dos participantes incluídos perceberam benefícios com o tratamento

<b>Segurança do Tratamento</b>		(i) ausência de efeitos adversos que impeçam de seguir o estudo
(i) Segurança da avaliação	(i) % de efeitos adversos da avaliação	
(ii) Segurança da intervenção	(ii) % de efeitos adversos da intervenção	(i) ausência de efeitos adversos que impeçam de seguir o estudo

## Resultados

Os resultados dos indicadores de viabilidade (Quadro 2) demonstraram que apenas a taxa de aderência (recurso) e taxa de percepção de benefícios (gestão) atingiram os critérios de sucesso.

Em relação à segurança, houve a presença de efeitos adversos durante a avaliação e intervenção. Após serem submetidos à avaliação do estudo, os participantes queixaram-se de: fadiga, dificuldade para compreensão de alguma questão ou teste, perda de foco, dor no corpo e a percepção de que a duração do procedimento de avaliação foi excessivamente longa. Apenas uma das participantes não relatou nenhum tipo de queixa da avaliação. Em todas as sessões de intervenção, os participantes relataram também algum tipo de efeito adverso leve como sensação de formigamento no local de posicionamento dos eletrodos e leve dor de cabeça. Houve uma desistência devido à presença de efeito adverso grave. Em contrapartida, os cinco participantes, 100% dos que concluíram o estudo, relataram melhora moderada nos desfechos clínicos avaliados.

### Quadro 2: Resultado e taxa de sucesso dos indicadores para avaliação da viabilidade de um ensaio clínico.

Indicadores de Viabilidade de ensaios clínicos	Resultado	Taxa de sucesso
<b>Processo</b>		
(i) Taxa de recrutamento	(i) 11 participantes	(i) 45,8% dos participantes triados
(ii) Taxa de consentimento	(ii) 6 participantes	(ii) 54,5% dos participantes elegíveis
(iii) Taxa de retenção	(iii) 5 participantes	(iii) 83,3% dos participantes incluídos no estudo
<b>Recursos</b>		
(i) Taxa de aderência	(i) 5 participantes	<b>(i) 100% dos participantes incluídos no estudo</b>
<b>Gestão</b>		
(i) Percepção de benefícios após o tratamento	(i) 5 participantes	<b>(i) 100% dos participantes</b>
<b>Segurança do Tratamento</b>		
(i) Segurança da avaliação	(i) 83,3%	(i) presença de efeitos adversos
(ii) Segurança da intervenção	(ii) 16,%	(ii) presença de efeitos adversos graves

Legenda: os números em negrito representam os indicadores que atingiram o critério de sucesso de viabilidade analisada no estudo.

Inicialmente 24 participantes responderam o formulário eletrônico, destes 11 (45,8% dos participantes triados) seguiram para triagem telefônica, dos quais 6 aceitaram participar do estudo e realizaram a avaliação e as intervenções. Houve uma desistência devido à presença de efeitos adversos (dor de cabeça intensa e náuseas). No total, 5 participantes finalizaram as intervenções e realizaram a reavaliação. Os dados de distribuição dos participantes estão dispostos na tabela 1.

**Tabela 1: Fluxograma de distribuição dos participantes nas etapas do estudo**

<b>Taxa de Recrutamento</b>	<b>N</b>	<b>Todos os participantes</b>
<b>Total de pré-triagem online</b>	<b>24</b>	
<b>Total de triagens realizadas</b>	<b>11</b>	
Elegíveis		6 (54,5%)
Total de excluídos ao final do estudo		7 (63,6%)
Não tinham disponibilidade de participar do estudo		5 (45,45%)
<b>Elegíveis para o estudo</b>	<b>6</b>	
Atendidos		5 (83,3%)
Grupo real		3 (60%)
Grupo sham		2 (33,3%)
<b>Excluídos após a triagem</b>	<b>1</b>	
Descontinuidade por efeito adverso		1 (100%)

Na Tabela 2 estão descritas algumas variáveis sociodemográficas dos participantes inseridos no projeto, incluindo sexo do participante, idade e média dos valores da EVA na avaliação.

**Tabela 2: Caracterização da amostra.**

	<b>Total</b>	<b>tDCS real</b>	<b>tDCS Sham</b>
<b>N</b>	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)
Homens	1 (100%)	0	1 (100%)
Mulheres	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)
<b>Idade</b>			
Média	59,4 anos ± 8,8	57,6 anos ± 9	62 anos ± 11,3
<b>Eva inicial</b>			
Média	5,2 ± 3,3	4,6 ± 4,1	6 ± 2,8

## Desfecho primário

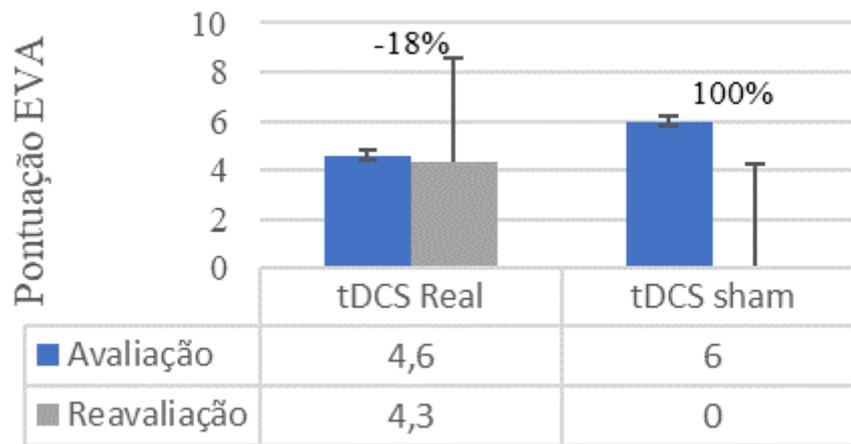
Na tabela 3 estão apresentados a média dos valores obtidos do Inventário Breve de Dor em T0 e em T1 de acordo com os grupos. No grupo tDCS *sham*, os percentuais de melhora foram maiores em todos os itens avaliados quando comparado com o grupo tDCS real. No grupo tDCS *sham*, em alguns itens do inventário houve redução total dos valores.

**Tabela 3: Comparação entre T0 (avaliação basal) e T1 (reavaliação) para os valores do Inventário Breve de Dor**

	tDCS real (n=3)			tDCS <i>sham</i> (n=2)		
	T0	T1	% melhora	T0	T1	%melhora
<b>Maior dor nas últimas 24 horas</b>	7,6 ± 2,5	5,3 ± 1,1	30%	4,5 ± 3,5	2 ± 2,8	55%
<b>Menor dor nas últimas 24 horas</b>	2,3 ± 2,0	2,6 ± 1,5	-14%	0,5 ± 0,7	0	100%
<b>Média de dor</b>	6,3 ± 1,5	4,6 ± 1,5	26%	3 ± 1,4	2 ± 0	33%
<b>Dor no momento</b>	2,3 ± 4,0	2 ± 1,7	14%	1,5 ± 0,7	0	100%
<b>Redução da dor ao tomar remédio</b>	40 ± 36,1	36,6 ± 32,1	8%	0	0	–
<b>Interferência da dor</b>						
Atividades gerais	9 ± 1	4 ± 3,6	55%	5 ± 4,2	1 ± 1,4	83%
Humor	6 ± 3,6	1,3 ± 2,3	77%	3 ± 1,4	0,5 ± 0,7	90%
Habilidade de caminhar	9,3 ± 0,57	4 ± 3,6	57%	5,5 ± 0,7	0,5 ± 0,7	100%
Trabalho	4 ± 3,4	2,3 ± 4,0	41%	5 ± 7,0	0	100%
Relacionamento com outras pessoas	5 ± 4,5	1,6 ± 2,8	66%	2 ± 2,8	0	100%
Sono	6,3 ± 5,5	4,6 ± 4,1	26%	5 ± 4,2	0	100%
Habilidade para apreciar a vida	4 ± 3,4	0,3 ± 0,5	91%	6,5 ± 0,7	0	100%

O resultado das médias da EVA está disposto na figura 2. O grupo tDCS *sham* na reavaliação relatou redução total da dor, apresentando um percentual de melhora de 100% (Figura 2). Em contrapartida, uma das participantes do grupo tDCS real referiu aumento da dor entre T0 e T1, como consequência, a percepção de melhora deste grupo ficou negativa.

**Figura 2: Escala visual analógica (EVA) na avaliação basal (T0) e na reavaliação (T1).**



Legenda: Os valores indicados em porcentagem indicam o % de melhora dos pacientes após o tratamento comparado com a avaliação inicial.

## Discussão

A associação da tDCS com exercícios físicos representa uma abordagem inovadora no tratamento de diversas condições clínicas, incluindo a dor crônica e a recuperação de funções motoras após lesões neurológicas (17,18). O presente estudo investigou a viabilidade da execução de ensaio clínico com essa combinação em pacientes com Covid longa, focando em indicadores do processo, recursos, gestão e segurança dos procedimentos.

O número reduzido de pessoas com Covid longa que procuram informações sobre a pesquisa (n=24), apesar da ampla divulgação do estudo em redes sociais e em um programa de TV aberta, aponta para um comprometimento da viabilidade relacionada ao processo. É possível que os sintomas da Covid longa não estejam impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Outra hipótese pode estar relacionada a outras barreiras do processo de recrutamento, como por exemplo, falha na estratégia de divulgação do estudo. A implementação de métodos de recrutamento mais direcionados e personalizados, juntamente com uma comunicação clara sobre os objetivos do estudo, os procedimentos envolvidos e os potenciais benefícios para os participantes, poderia melhorar as taxas de participação em pesquisas futuras sobre a Covid longa.

Dos 24 interessados no estudo, apenas 11 tiveram interesse em participar do estudo. O principal fator que fez com que os participantes perdessem o interesse no estudo era devido ao número de sessões de intervenções, já que os participantes deviam se deslocar até o local de

coleta de dados cinco dias na semana, por duas semanas. Portanto, muitos não conseguiam conciliar a pesquisa com as atividades de vida diária que já estavam inseridos. Dessa forma, em estudos futuros, é importante avaliar a possibilidade de reduzir o número de intervenções, já que foi o principal fator que fez com que os participantes não pudessem fazer parte do estudo. Além disso, pode-se considerar a possibilidade de aumentar o número de locais possíveis para realização das coletas, para que o deslocamento dos voluntários que estejam longe do laboratório seja facilitado. Sendo assim, com essas mudanças, pode-se ter o aumento das adesões dos participantes. Dos que aceitaram participar (n=11), 5 foram excluídos com base nos critérios de inclusão (45,4%).

A presença de efeitos adversos relatados durante o estudo, tanto durante a avaliação quanto durante as intervenções, trazem preocupações importantes sobre a segurança do ensaio clínico proposto. Durante a intervenção, os participantes relataram efeitos adversos (sensações de formigamento e dor de cabeça) compatíveis com os efeitos associados ao uso da tDCS, estes considerados leves e transitórios (19). No entanto, a desistência de um participante devido a efeitos adversos graves, dor de cabeça intensa e náuseas, enfatiza a necessidade de monitoramento cuidadoso e avaliação contínua dos riscos associados a essa intervenção. Outro ponto negativo do estudo visto foi a presença de efeitos adversos durante a avaliação. Dos seis participantes que realizaram a avaliação inicial, apenas uma não relatou efeitos adversos durante a avaliação. Nesse critério é importante enfatizar que esse estudo utilizou apenas duas escalas para realizar as medidas avaliativas, mas por ser um recorte de um projeto maior, foram utilizadas outras medidas e testes: Escala de Impacto de Fadiga Modificada, Escala de Severidade de Fadiga, Montreal Cognitive Assessment, teste FAS, teste GAN, Span de dígitos, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, IPAQ curto. Após responder os questionários os participantes realizavam o teste de preensão manual e o teste de caminhada de 6 minutos. Por fim, respondiam mais um questionário a respeito dos efeitos adversos da avaliação. Sendo assim, o tempo de avaliação de alguns participantes ultrapassou a duas horas. A perda de foco e dor no corpo foram os efeitos adversos mais referidos durante a avaliação, os participantes relacionam as queixas justamente à longa duração da avaliação. Por isso, como estratégia para melhorar a viabilidade do estudo, os pesquisadores podem considerar a redução do número de testes, ou caso seja viável, realizar parte da avaliação através de formulários eletrônicos autoaplicáveis, para que assim a avaliação inicial se torne menos cansativa para os participantes, diminuindo assim o número de efeitos adversos.

Apesar desses desafios, os resultados positivos observados entre os participantes que completaram o estudo, incluindo a melhora moderada nos desfechos clínicos, fornecem

evidências preliminares do potencial terapêutico das intervenções propostas no estudo. Entretanto, os resultados preliminares dos desfechos clínicos primários apontam melhora em ambos os grupos, com maiores percentuais de melhora nos participantes do grupo sham. Tal achado sugere que a tDCS não teve um efeito benéfico adicional sobre o exercício físico. A associação da tDCS com exercício já foi previamente estudada (20) e os mecanismos envolvidos podem estar relacionados à plasticidade homeostática (21).

Considerando que o exercício físico também é uma estratégia neuromoduladora, pode-se inferir que a plasticidade homeostática pode ter sido observada nesse estudo em razão da combinação da tDCS com exercício físico. Estudo prévio já demonstrou que a aplicação de tDCS e exercício físico pode alterar a modulação decorrente da intervenção (22).

Em contrapartida aos achados do presente estudo, Mendonça e colaboradores (ano) avaliaram a combinação da tDCS juntamente com exercícios aeróbicos em indivíduos com fibromialgia e observaram redução das queixas dolorosas, ansiedade e melhora de humor nessa população, após o fim da intervenção (23). O uso da tDCS em indivíduos com dor é bem consolidado na literatura, em uma metanálise realizada com 27 estudos foi visto que havia uma diferença significativa entre os participantes que estavam no grupo real, e aqueles que estavam no grupo *sham* (24), entretanto a maioria dos estudos realizam aplicação da tDCS de forma isolada, sem associação com outras estratégias terapêuticas. A diferença nestes achados prévios em comparação aos resultados preliminares deste estudo podem estar relacionados a mecanismos de homeostase como citado anteriormente, mas também associado a população clínica em questão. A fisiopatologia da dor crônica em pacientes com Covid longa pode estar relacionada a um fenômeno de imunossupressão prolongada (25). Outro estudo relatou que o mecanismo de dor pós Covid pode estar associado a alta afinidade do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina, este receptor participa diretamente na transmissão do sinal algico no corno dorsal da medula espinal (26). Não há bem estabelecido na literatura qual mecanismo fisiopatológico principal está relacionado ao desenvolvimento dos sintomas, como a dor, na Covid longa e sabe-se que o efeito neuromodulador da tDCS pode ser influenciado por diversos fatores (27).

Os resultados observados no grupo *sham* podem ser explicados pela capacidade do exercício físico realizado durante as intervenções influenciar na redução das dores. Na literatura é visto que exercícios aeróbicos, mesmo que sejam de baixa intensidade, são capazes de promover quadros hipalgésicos em indivíduos que apresentam queixas de dor crônica (28). Através do exercício aeróbico ocorre a liberação de substâncias como

noradrenalina, serotonina e opióides que são capazes de modular o aspecto da dor em áreas do sistema nervoso autônomo, córtex e medula espinhal (29).

Como principal limitação do estudo pode-se citar o baixo tamanho da amostra, visto que alguns dos critérios de sucesso não atingiram a taxa mínima de avaliação.

## **Conclusão**

Portanto, pode-se concluir que a viabilidade deste ensaio clínico apresenta-se comprometida tendo em vista a baixa taxa de sucesso da maioria dos indicadores de viabilidade avaliados. É importante promover estratégias para redução do tempo de avaliação e analisar a possibilidade de um menor número de sessões. Além disso, para o desfecho clínico foi visto que a tDCS não foi capaz de potencializar os efeitos do exercício físico.

## **Conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## **Financiamento**

Este projeto foi financiado em parte pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## **Referências.**

- (1). OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 [Internet]. Organização Pan-Americana da Saúde. [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>
- (2). Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2023 Jun;34(6):321–44.
- (3). World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021 [cited

2023                      Jul                      12].                      Report                      No.:  
WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1.  
Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>

- (4). Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Polish Archives of Internal Medicine*. 2023 Jan 9;
- (5). Perumal R, Shunmugam L, Naidoo K, Abdool Karim SS, Wilkins D, Garzino-Demo A, et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID. *Frontiers in Immunology*
- (6). The Lancet. Long COVID: 3 years in. *Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):795.
- (7). Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56–92.
- (8). Roren A, Daste C, Coleman M, Rannou F, Freyssenet D, Moro C, et al. Physical activity and low back pain: A critical narrative review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2023 Mar;66(2):101650.
- (9). Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 May 17;18(10):5329.
- (10). Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci*. 2007 Jul 1;26(1):242–9.
- (11). Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner’s Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci*. 2017 Nov 22;11:276151.
- (12). Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008 Jul;1(3):206–23.
- (13/19). Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic

review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep 1;14(8):1133–45.

- (14). Tanaka K, Quadros AC de, Santos RF, Stella F, Gobbi LTB, Gobbi S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2009 Mar;69(2):435–41.
- (15). Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, Cao JJ, Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving  $\beta$ -adrenergic blockade therapy. *American Heart Journal*. 2004 Nov;148(5):910–4.
- (16). Hulley SB. *Designing clinical research*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (17/20). Yeh NC, Yang YR, Huang SF, Ku PH, Wang RY. Effects of transcranial direct current stimulation followed by exercise on neuropathic pain in chronic spinal cord injury: a double-blinded randomized controlled pilot trial. *Spinal Cord*. 2020 Oct 6;
- (18). CONCEIÇÃO, N. R. et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 35, n. 8, p. 717–728, 1 ago. 2021.
- (21). ILIĆ, N. et al. Homeostatic Modulation of Stimulation-Dependent Plasticity in Human Motor Cortex. *Physiol. Res*, v. 60, p. 107–112, 2011.
- (22). BALTAR, A. et al. Evidence of the Homeostatic Regulation With the Combination of Transcranial Direct Current Stimulation and Physical Activity. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 97, n. 10, p. 727–733, 1 out. 2018.
- (23). Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Human Neuroscience* [Internet]. 2016 Mar 10;10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785149/>
- (24). O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain

stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 16;3(3):CD008208.

- (25). FIALA, K.; MARTENS, J.; ABD-ELSAIED, A. Post-COVID Pain Syndromes. *Current Pain and Headache Reports*, 10 mar. 2022.
- (26). RANI, M. et al. Decrypting the cellular and molecular intricacies associated with COVID-19-induced chronic pain. *Metabolic Brain Disease*, v. 37, n. 8, p. 2629–2642, 1 dez. 2022.
- (27). Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*. 2010 Jun 29;588(13):2291–304.
- (28). Cunha CO, Pinto-Fiamengui LMS, Sampaio FA, Conti PCR. Is aerobic exercise useful to manage chronic pain? *Rev Dor [Internet]*. 2016;17(1). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160015>
- (29). Oliveira MAS da, Fernandes R de SC, Daher SS. Impacto do exercício na dor crônica. *Rev Brasil Med Esporte*. 2014;20(3):200–3.