



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA – PPGFIS**

**IARA TAINÁ CORDEIRO DE SOUZA**

**EFEITOS DA HD-tDCS ASSOCIADA AO TREINAMENTO MUSCULAR  
INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM COVID LONGA: ensaio clínico  
randomizado duplo cego.**

**JOÃO PESSOA – PARAÍBA**

**2023**

**IARA TAINÁ CORDEIRO DE SOUZA**

**EFEITOS DA HD-tDCS ASSOCIADA AO TREINAMENTO MUSCULAR  
INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM COVID LONGA: ensaio clínico  
randomizado duplo cego.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Eriko Tenório de França

Coorientadora: Prof. Dra. Suellen Mary de Marinho Andrade

**JOÃO PESSOA – PARAÍBA**

**2023**

**IARA TAINÁ CORDEIRO DE SOUZA**

EFEITOS DA HD-tDCS ASSOCIADA AO TREINAMENTO MUSCULAR  
INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM COVID LONGA: ensaio clínico  
randomizado duplo cego.

**Banca examinadora**

Prof. Dr. Eduardo Eriko Tenório de França  
Orientador – UFPB

Prof. Dra. Rafaela Pedrosa  
Examinador interno - UFPB

Prof. Dra. Ana Tereza do Nascimento Sales Figueiredo Fernandes  
Examinador externo - UEPB

## ATA DE SESSÃO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

|                                                                                            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Curso de Pós-Graduação                                                                     | Instituição |
| <b>PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA</b>                                                       | <b>UFPB</b> |
| Ata da Sessão de Defesa de Dissertação do Mestrando<br><b>IARA TAINÁ CORDEIRO DE SOUZA</b> |             |
| Realizada no Dia 23 de agosto de 2023                                                      |             |

Às 09:00 horas do dia 23 do mês de agosto do ano de 2023 realizou-se a sessão de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado, da discente **IARA TAINÁ CORDEIRO DE SOUZA** intitulado: "EFEITOS DA HD-tDCS ASSOCIADA AO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM COVID LONGA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO" A

banca examinadora foi composta pelos professores doutores (Orientador) Eduardo Eriko Tenório de França; (Membro Interno) Rafaela Pedrosa; (Membro Externo) Ana Tereza do Nascimento Sales Figueiredo Fernandes. A sessão foi aberta pelo Presidente Eduardo Eriko Tenório de França do Curso de Pós-Graduação em Fisioterapia, que assumiu a coordenação dos trabalhos e apresentou a banca examinadora. Em seguida, a candidata procedeu com a apresentação do trabalho. Após a exposição, seguiu-se o processo de arguição da mestranda. A primeira examinadora foi a professora doutora Ana Tereza do Nascimento Sales Figueiredo Fernandes, logo após procederam a arguição a professora doutora Rafaela Pedrosa. Em seguida, a banca examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho da mestranda.

Diante do exposto e considerando que a mestranda, dentro do prazo regimental, cumpriu todas as exigências do Regimento Geral da UFPB, do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação "Stricto Sensu" da UFPB e do Regulamento do programa, está apta a obter o **grau de Mestre em Fisioterapia**, a ser conferido pela Universidade Federal da Paraíba. A banca examinadora considerou **APROVADO** o trabalho da discente. Nada mais havendo a relatar a sessão foi encerrada às 10:20 horas. Eu, Eduardo Eriko Tenório de França orientador do programa de Pós-Graduação em Fisioterapia/UFPB, lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da banca examinadora.

João Pessoa, 23 de agosto de



2023.

Orientador (Eduardo Eriko Tenório de França)



(Membro interno) Rafaela Pedrosa



(Membro Externo) Ana Tereza do Nascimento Sales Figueiredo  
Fernandes

## Catálogo na publicação Seção de Catalogação e Classificação

S729e Souza, Iara Tainá Cordeiro de.

Efeitos da HD-tDCS associada ao treinamento muscular inspiratório em pacientes com Covid longa : ensaio clínico randomizado duplo cego / Iara Tainá Cordeiro de Souza. - João Pessoa, 2023.

56 f. : il.

Orientação: Eduardo Ériko Tenório de França. Coorientação: Suellen Mary de Marinho Andrade. Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Coronavírus - Covid-19. 2. Covid longa. 3. Neuromodulação. 4. Estimulação transcraniana - Alta definição. 5. Treinamento muscular inspiratório. I. França, Eduardo Ériko Tenório de. II. Andrade, Suellen Mary de Marinho. III. Título.

UFPB/B

CDU 578.834(043)

## **DEDICATÓRIA**

**Este trabalho é dedicado a  
todos fisioterapeutas  
cientistas do Brasil, que  
sigamos em frente!**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meus pais, que são os pilares do meu viver. Quando houve força a qual não consegui identificar de onde fluía, hoje vejo com clareza que foi da intervenção da minha mãe. Não poderia vencer nenhum obstáculo se não fosse pela sua criação, que me ensinou o poder da disciplina, da exploração de novas ideias, criação essa extremamente acadêmica, pois ela sempre me ensinou a pesquisar e buscar as respostas para minhas próprias indagações. Meu pai, que é meu maior exemplo aqui na terra de ser humano. Meu primeiro professor e assim o será até o fim da minha corrida. Minha irmã que, tão pequena, conseguiu compreender a ausência da irmã frente às demandas frenéticas da vida adulta, mas que sempre enxergou e alimentou a criança que há em mim. Nenhum passo seria dado se não fosse por eles.

Agradeço a Rodolfo, meu companheiro de vida, que não me permitiu desistir do processo seletivo e insistiu que eu me inscrevesse, certamente o que se concretiza hoje tem muito dele. Seu carinho e proteção me dão chão sólido para que eu possa voar cada vez mais alto e saber que tenho sempre onde aterrissar com muito amor.

Agradeço aos meus colegas do LAFIPCARE, em especial Karina, Ewerton, Celso, João, Aline, e aos colegas do LABEN, Kelly, Heloísa e André, que dividiram comigo a coleta dos dados e a condução da pesquisa.

Agradeço aos meus colegas da turma 3 do PPGFIS, em especial a meu grupo Renata, Camila e Patrick, que enfeitaram minha vida com a beleza de sua amizade durante a estrada do mestrado.

Agradeço aos professores do LAFIPCARE, Rafaela Pedrosa, Heriston Lima e Tatiana Onofre, sempre presentes e dispostos a ajudar. Agradeço a professora Suellen, membro do LABEN, por ser solícita e me confiar essa missão.

Com carinho especial, agradeço ao professor Eduardo Ériko, que me acolheu com muita responsabilidade e tornou o caminho mais leve pela confiança que me passou. Meu coração vibra de alegria por ter tido o prestígio de ser sua

orientanda. A experiência de ter sido sua aluna faz jus à sua reputação de excelente professor e, ainda posso afirmar, um educador da vida.

Agradeço a professora Ana Tereza, a qual também tive a honra de ser orientada durante a graduação e que se perpetua em minha vida como exemplo de profissional e de ser humano empático, pela sua disposição em sempre me auxiliar.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A COVID longa inicia-se após três semanas da infecção aguda com persistência dos sintomas por um período de 12 semanas ou mais, após a resolução da infecção. A variação do espectro de sintomas demonstra a natureza multifacetada da COVID longa em atingir múltiplos órgãos, independente da intensidade da doença. Além do acometimento respiratório primário, a COVID longa tem sua fisiopatologia envolvendo o sistema nervoso central, podendo causar complicações neurológicas duradouras. **MÉTODOS:** Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado com duplo cegamento, onde 32 participantes com COVID longa foram divididos em grupo ativo, para receber um protocolo de treinamento muscular inspiratório associado à estimulação transcraniana no córtex motor diafragmático por meio da HD-tDCS, enquanto o grupo sham não recebeu a estimulação, apenas treinamento muscular inspiratório. **RESULTADOS:** Não foram observadas mudanças significativas nas variáveis de função muscular respiratória e função pulmonar na comparação entre os grupos, porém, o grupo ativo melhorou em relação à linha de base nas seguintes variáveis: pressão inspiratória máxima, pressão gerada pelos músculos inspiratórios nos 100 primeiros milissegundos, relação volume expiratório forçado pela capacidade vital forçada e pico de fluxo expiratório. **CONCLUSÃO:** A HD-tDCs pode ser uma terapia adjuvante a ser adicionada a um protocolo de reabilitação pós-COVID-19, entretanto, são necessárias mais pesquisas.

**Palavras- chave:** COVID longa; neuromodulação; estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição; treinamento muscular inspiratório.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Long-term COVID begins three weeks after the acute infection, with persistence of symptoms for a period of 12 weeks or more, after resolution of the infection. The variation in the spectrum of symptoms demonstrates the multifaceted nature of COVID long in reaching multiple organs, regardless of disease intensity. In addition to the primary involvement, the pathophysiology of long-term COVID involves the central nervous system, which can cause long-lasting neurological complications. **METHODS:** This is a double-blind, randomized, controlled clinical trial, where 32 participants with long-term COVID were divided into an active and sham group, to receive an inspiratory muscle training protocol associated with transcranial stimulation in the diaphragmatic motor cortex through HD-tDCS, while the sham group did not receive stimulation, only the introduction of electrodes. **RESULTS:** No changes were observed in the variables of respiratory muscle function and lung function when comparing the groups, however, the active group improved compared to the baseline in the following variables: maximum inspiratory pressure, pressure generated by the inspiratory muscles in the first 100 milliseconds, ratio forced expiratory volume by forced vital capacity and peak expiratory flow. **CONCLUSION:** HD-tDCs could be an adjunctive therapy to be introduced to a post-COVID-19 rehabilitation protocol, however, more research is needed.

**Keywords:** Long COVID; neuromodulation; high definition transcranial direct current; inspiratory muscle training.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** 1A) Medição prévia para colocação dos eletrodos. 1B) Paciente realizando protocolo de TMI. 1C) Montagem e configuração do HD-tDCS pela equipe de investigadores. 1D) Paciente realizando protocolo de TMI.

**Figura 2.** Fluxograma dos participantes do estudo.

**Figura 3.** Mudanças nas médias e intervalo de confiança obtidas na PIMsustentada, P0.1, Fluxo e Potência, partindo da linha de base e após cinco semanas de protocolo, nos grupos ativo e sham.

**Figura 4.** Mudanças nas médias e intervalo de confiança obtidas na CVF, VEF1, VEF1/CVF e PFE, partindo da linha de base e após cinco semanas de protocolo, nos grupos ativo e sham.

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Caracterização dos participantes.

**Tabela 2.** Desfechos de função pulmonar e muscular respiratória.

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF – Capacidade vital forçada

PFE – Pico de fluxo expiratório

HD-tDCS – (inglês) *High-Definition transcranial Direct Current Stimulation*

TMI – treinamento muscular inspiratório

tDCS – (inglês) *transcranial Direct Current Stimulation*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ETCC – Estimulação transcraniana por corrente contínua CONSORT – (inglês) *Consolidated Standards of Reporting Trials*

PIM – pressão inspiratória máxima

TC6M – Teste de caminhada de 6 minutos CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ECA2 – Enzima conversora de angiotensina 2

CONSORT – (inglês) *Consolidated Standards of Reporting Trials* NICE – (inglês) *National Institute for Health and Care Excellence* CDC – (inglês) *Centers for Disease Control and Prevention*

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                                                              | <b>12</b> |
| <b>2. OBJETIVOS</b>                                                                                                                                                    |           |
| 1. <i>Objetivo geral</i> .....                                                                                                                                         | 15        |
| 2. <i>Objetivos específicos</i> .....                                                                                                                                  | 15        |
| <b>3. HIPÓTESES.....</b>                                                                                                                                               | <b>15</b> |
| <b>4. REFERENCIAL TEÓRICO. ....</b>                                                                                                                                    | <b>15</b> |
| 4.1 – <i>COVID-19</i> .....                                                                                                                                            | 15        |
| 4.2 – <i>Síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa</i> .....                                                                                                                | 16        |
| 4.3 – <i>TMI na reabilitação da COVID longa</i> .....                                                                                                                  | 17        |
| 4.4 – <i>tDCS no tratamento de outras doenças respiratórias</i> .....                                                                                                  | 18        |
| <b>5. METODOLOGIA .....</b>                                                                                                                                            | <b>1</b>  |
| 9                                                                                                                                                                      |           |
| 5.1 – <i>Caracterização do estudo</i> .....                                                                                                                            | 19        |
| 5.2 – <i>Recrutamento e aspectos éticos</i> .....                                                                                                                      | 19        |
| 5.3 – <i>Critérios de elegibilidade</i> .....                                                                                                                          | 19        |
| 5.4 – <i>Randomização</i> .....                                                                                                                                        | 20        |
| 5.5 – <i>Desfechos clínicos e instrumentos de avaliação</i> .....                                                                                                      | 20        |
| 5.6 – <i>Intervenção</i> .....                                                                                                                                         | 21        |
| 5.6.1 – <i>Grupo ativo</i> .....                                                                                                                                       | 21        |
| 5.6.2 – <i>Grupo sham</i> .....                                                                                                                                        | 22        |
| 5.7 – <i>Análises estatísticas e cálculo amostral</i> .....                                                                                                            | 22        |
| <b>6. RESULTADOS .....</b>                                                                                                                                             | <b>23</b> |
| <b>7. DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                                                               | <b>29</b> |
| <b>8. CONCLUSÃO. ....</b>                                                                                                                                              | <b>3</b>  |
| 1                                                                                                                                                                      |           |
| <b>9. REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                                             | <b>32</b> |
| <b>10. POTENCIAIS PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE<br/>    O PERÍODO DO MESTRADO E IMPACTO SOCIAL, INOVAÇÃO E<br/>    TECNOLOGIA<br/>    PESQUISA .....</b> | <b>39</b> |
| <b>11. APÊNDICES.....</b>                                                                                                                                              | <b>36</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Para além do caráter agudo da COVID-19, algumas sequelas persistem em uma parte da população. Esse quadro é denominado como “Síndrome pós-COVID” ou “COVID longa” e caracterizado, principalmente, pela persistência de sintomas respiratórios, como dispneia e fadiga, entre outros, como perda de memória, dor muscular e articular, insônia, anosmia e ageusia, alopecia, mialgia, cefaleia e problemas gastrointestinais (JIMENO-ALMAZÁN et al, 2021; YONG, 2021). Geralmente, inicia-se após três semanas da infecção aguda com persistência dos sintomas por um período de 12 semanas ou mais, após a resolução da infecção, segundo a Diretriz da *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE. A variação do espectro de sintomas demonstra a natureza multifacetada da COVID longa em atingir múltiplos órgãos, independente da intensidade da doença. Estudos demonstram que esses sintomas podem afetar adultos jovens que tiveram a forma leve ou moderada da doença e não necessitaram de suporte respiratório, atendimento hospitalar ou terapia intensiva (YONG, 2021).

Há evidências de níveis inflamatórios elevados mesmo após três meses da infecção aguda pelo SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020; VIBHOLM et al., 2021), ratificando a hipótese de que o quadro inflamatório crônico perpetue sequelas ao organismo. Além do acometimento respiratório primário, a COVID longa tem sua fisiopatologia envolvendo o sistema nervoso central, podendo causar complicações neurológicas duradouras (ARNOLD et al., 2020), fato corroborado pelo estudo de Lu et al. (2020) que relata a permanência de alterações estruturais e metabólicas no cérebro em indivíduos que tiveram a forma leve da COVID-19 após 3 meses da infecção aguda. Adicionado a isto, existem evidências de dano estrutural ao centro de controle cardiorrespiratório no tronco cerebral, potencializando os sintomas cardiorrespiratórios e neurológicos na COVID longa (GANDHI et al., 2020; LI, BAI, HASHIKAWA, 2020).

Inicialmente, a ideia de uma representação diafragmática contida no córtex motor primário foi proposta na década de 30, comprovada pelo mapeamento do córtex motor por intermédio da estimulação elétrica direta durante neurocirurgia sob anestesia local (FOSTER, 1936). Com o passar dos

anos foram obtidas informações sobre uma rede de grupos neurais geradores de potenciais de ação de comando duplo, voluntário e involuntário, partindo do córtex motor, tronco cerebral, motoneurônios espinhais até alcançar os músculos respiratórios através dos tratos bulbospinais e corticospinais (GONZALEZ-BERMEJO et al., 2015).

O comando respiratório voluntário decorre do córtex motor diafragmático, que habilita manobras respiratórias voluntárias, como as necessárias para realizar testes funcionais respiratórios, entre eles: ventilometria, manovacuometria e espirometria (GONZALEZ-BERMEJO et al., 2015). Os motoneurônios que se comunicam com os músculos respiratórios, em especial o diafragma, formam o nervo frênico que emerge da parte anterior da medula cervical. Existem diversas situações em que a função diafragmática pode estar comprometida que geralmente se dividem em três diferentes níveis: disfunção que acarreta diretamente a contração muscular diafragmática; distúrbios no trajeto ou na periferia do motoneurônio frênico e; sequelas no comando central ou no motoneurônio superior (CHIH et al., 2022)

Uma das formas de estimulação do córtex motor diafragmático que vem sendo investigada na literatura é a estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição (High-definition transcranial direct current stimulation-HD-tDCS), a qual trata-se de uma técnica não invasiva de estimulação cerebral que aplica correntes elétricas de baixa intensidade capazes de modificar o disparo neuronal espontâneo na área de estimulação (BAER et al., 2020). A HD-tDCS é uma intervenção que foca em partes específicas de estimulação, a depender do interesse terapêutico em questão, diferente da estimulação transcraniana por corrente contínua (transcranial direct current stimulation - tDCS) convencional que estimula redes neurais interconectadas (DIMARCO et al., 2015).

As pesquisas que tratam de pacientes com COVID longa têm buscado alternativas efetivas para a abordagem terapêutica desses pacientes. A tDCS convencional tem sido aplicada em populações e quadros clínicos distintos, inclusive em pacientes com queixas respiratórias. Por outro lado, a HD-tDCS tem sido investigada em pesquisas com vistas a observar seus efeitos em pacientes com COVID-19. Andrade et al. (2022) ao estudarem os efeitos da HD-tDCS em pacientes com a doença em questão e internados no ambiente de Terapia

Intensiva demonstraram que os indivíduos que receberam a HD-tDCS e reabilitação respiratória tiveram um maior tempo livre de ventilação mecânica, menor disfunção de múltiplos órgãos e menor delírio comparados ao grupo sham (VILLAMAR et al., 2012).

Até o momento não há estudos que utilizem a HD-tDCS como proposta terapêutica para sequelas respiratórias da COVID longa. Portanto, nossa hipótese é que, estimulando de forma não-invasiva as vias corticais descendentes que têm relação com o sistema respiratório, possamos potencializar a efetividade dos músculos ventilatórios e, assim, contribuir para incremento da função respiratória (ANDRADE et al., 2017) uma vez que é comum a fraqueza muscular respiratória nesses pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo geral**

Avaliar os efeitos da estimulação do córtex diafragmático pela HD-tDCS associada ao Treinamento Muscular Inspiratório nas funções pulmonar e muscular respiratória e pulmonar de pacientes com COVID longa.

### **2. – Objetivos específicos**

- Investigar o perfil clínico dos pacientes com COVID longa;
- Quantificar os efeitos da HD-tDCS associada ao TMI na função muscular respiratória;
- Mensurar os efeitos da HD-tDCS associada ao TMI nas variáveis de função pulmonar.

## **3. HIPÓTESES**

**H0** - A estimulação do córtex motor diafragmático por intermédio da HD-tDCS associada a um protocolo de TMI não interfere na função muscular respiratória e na função pulmonar de pacientes com COVID longa.

**H1** - A estimulação do córtex motor diafragmático por intermédio da HD-tDCS associada a um protocolo de TMI interfere na função muscular respiratória e função pulmonar de pacientes com COVID longa.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 – COVID-19

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado pandêmico o cenário causado pelo novo vírus coronavírus - CoV, da família *Coronaviridae*: o SARS-CoV-2, agente etiológico da doença então denominada COVID-19 (LAI et al., 2020). Segundo fontes da OMS, até julho de 2023, foram registradas mundialmente 767 milhões de casos (com o Brasil ocupando o terceiro lugar do ranking com 37 milhões de casos) e 6 milhões de mortes, onde o Brasil ocupa o segundo lugar com um número de 703.964 mortes, perdendo apenas para os Estados Unidos (Organização Mundial da Saúde).

O CoV, subfamília da família *Coronaviridae*, é subdividido em quatro grupos: alfa, beta, gama e delta, dos quais os alfa e beta infectam mamíferos (FEHR, PERLMAN, 2015). Eles são formados por partículas envelopadas esféricas que medem cerca de 160nm de diâmetro, possuindo como características mais notáveis as projeções em forma de bastão que emergem de sua superfície e seu RNA contendo aproximadamente 30 quilobases de genomas (OCHANI et al., 2021). A presença de quatro proteínas estruturais permite que o vírus tenha acesso à célula hospedeira: N, M, E, que determina a patogênese viral e a proteína S, fortemente N-glicosilada (ou seja, altamente protegida contra proteases), promovendo uma efetiva liberação do vírus no hospedeiro (NIETO-TORRES et al., 2014).

O novo SARS-CoV-2 utiliza os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) presente nas células de diversos sistemas para se replicar e, conseqüentemente, potencializa a produção e liberação de angiotensina-2 no meio extracelular (CUERVO, GRANDVAUX, 2020). Apesar de presente em tecidos extrapulmonares, cerca de 83% dos receptores da ECA2 se encontram na superfície luminal do epitélio alveolar, corroborando com o fatado sistema respiratório ser, comumente, o mais acometido pelo vírus (BEYERSTEDT, CASARO, RANGEL, 2021).

A COVID-19 pode ser dividida em três fases clínicas: a fase de incubação, período em que o vírus infecta o hospedeiro e há uma janela de 5 a 7 dias para o aparecimento dos primeiros sintomas (que podem ser leves, moderados, graves ou o indivíduo pode ser assintomático); a fase aguda ou fase de pneumonia, na qual ocorre uma “tempestade de citocinas” pró-inflamatórias e uma deficiência do sistema imune em conter a replicação viral (nem todos pacientes passam por essa fase); e a fase de recuperação (BEYERSTEDT, CASARO, RANGEL, 2021).

Por ser uma condição patológica relativamente nova, ainda existem explicações a serem buscadas sobre a suscetibilidade do indivíduo ser acometido de forma leve, moderada ou grave da COVID-19. Entretanto, a epidemiologia aponta para fatores de risco que colocam o indivíduo em maior suscetibilidade de ter a forma grave: a presença de comorbidades (como a diabetes, obesidade, doença hepática e/ou renal, imunodeficiências, pacientes tromboembólicos, entre outras), idade acima de 60 anos, sexo masculino (GAO et al. 2021).

#### **4.2 – Síndrome pós-COVID-19 ou COVID-Longa**

A inflamação generalizada que é característica da COVID-19 pode se perpetuar e causar sequelas a longo prazo. Vibholm et al. (2021) relataram que pode existir níveis inflamatórios elevados mesmo após três meses da infecção aguda, denominando um quadro atualmente conhecido como Síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa. Os principais sintomas pós-COVID-19 são provenientes do sistema respiratório, como a dispneia e persistência de tosse seca, bem como sequelas neurológicas, como a perda de memória, insônia, irritabilidade, ansiedade, depressão, entre outras (JIMENO-ALMAZÁN et al, 2021; YONG, 2021).

Os mecanismos que envolvem a fisiopatologia da COVID-19 percorrem o entendimento sobre os sintomas remanescentes após fase aguda. Pesquisadores têm se debruçado no estudo sobre o envolvimento do sistema neurológico na COVID longa e existe evidência de alterações estruturais e metabólicas no sistema nervoso central de indivíduos que tiveram a forma leve da COVID-19 mesmo após três meses da infecção aguda (LU et al., 2020). Além disso, estudos afirmam a existência de dano estrutural no centro de controle

cardiorrespiratório no tronco cerebral, potencializando os sintomas cardiorrespiratórios e neurológicos da COVID longa (GANDHI et al., 2020; LI, BAI, HASHIKAWA, 2020).

Esse achado induz a hipótese de que mesmo pessoas que foram acometidas com sintomas leves dessa doença ou até mesmo assintomáticos podem relatar sintomas respiratórios, como dispneia, e sintomas neurológicos. Yong (2021) menciona que “as manifestações sintomatológicas dessa síndrome variam individualmente e podem afetar adultos jovens que tiveram a forma leve da doença e não necessitaram de suporte ventilatório, atendimento hospitalar ou terapia intensiva”.

#### **4.3 – TMI na reabilitação pós-COVID-19**

Com o aumento no número de pacientes que relatam sofrer da COVID longa, a importância da reabilitação fisioterapêutica tem sido enfatizada. Os protocolos variam de acordo com a necessidade individual de cada paciente, porém, de forma geral incluem exercícios resistidos, aeróbicos, de equilíbrio, bem como técnicas específicas da reabilitação pulmonar, sendo o TMI a terapêutica mais evidente (FRANÇA et al., 2020).

A inflamação alveolar ocasiona aumento do trabalho respiratório e pode causar, a longo prazo, a fraqueza muscular inspiratória difusa, geralmente presente em indivíduos que relatam dispneia no período da COVID longa (YE et al., 2020). O TMI surge com o intuito de incrementar aspectos essenciais da função muscular (força e resistência muscular) e conferir a musculatura inspiratória (em especial o diafragma) uma otimização do trabalho mecânico respiratório, diminuindo consequentemente a sensação subjetiva de dispneia e fadiga (TOZATO et al, 2020; LIU et al; 2020; DE CASTRO et al., 2021).

O TMI tem sido aplicado em diferentes doenças, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (VÁZQUEZ-GANDULLO et al., 2022), bem como indivíduos atletas (MCCONNELL, 2013). Para realizar esse treinamento, é necessário um dispositivo por meio do qual manobras inspiratórias máximas consecutivas serão feitas (SEIXAS et al., 2020) e, atualmente no mercado, existem diversos dispositivos que fornecem o TMI, trabalhando em mecanismos de ação diferentes.

A via fisiológica da atuação do TMI se dá pelo metaborreflexo já bem conhecido na literatura: no momento da prática de exercício físico, o aumento do trabalho muscular inspiratório eleva os níveis de noradrenalina e redireciona o fluxo sanguíneo da musculatura periférica para o músculo diafragma, principal da inspiração. A ativação do metaborreflexo inspiratório predispõe o indivíduo a fadiga muscular inspiratória, levando a uma diminuição no desempenho físico por redução do fluxo sanguíneo dos músculos esqueléticos apendiculares (RIBEIRO, CHIAPPA, CALLEGARO, 2012).

O principal efeito do TMI é observado no incremento da força muscular inspiratória por modulação do metaborreflexo inspiratório, entretanto, sabe-se que o TMI melhora a capacidade de exercício, a espessura e mobilidade diafragmática (SOUZA et al., 2014), o controle autonômico cardíaco (RODRIGUES et al., 2018) e a autonomia funcional do indivíduo (SEIXAS et al., 2020). Na população de COVID longa, McNarry e colaboradores (2022) evidenciaram que o TMI utilizado é uma terapêutica adjuvante importante e segura de ser realizada no processo de reabilitação pós-COVID-19 em casa, entretanto, poucos estudos trazem conclusões pontuais acerca dos efeitos do TMI na COVID longa.

#### **4.4 – tDCS no tratamento de outras doenças respiratórias**

Outra alternativa para tratamento dos sintomas da COVID longa é a aplicação da HD-tDCS, caracterizada como uma técnica de estimulação cerebral cortical não-invasiva por intermédio da aplicação de correntes elétricas com intensidades baixas em áreas específicas a depender do objetivo do terapeuta. Se apresenta como um tratamento efetivo e de fácil manuseio (NITSCHKE et al., 2003).

Atualmente essa técnica tem despertado o interesse de pesquisadores para observação dos seus efeitos em indivíduos acometidos pela COVID-19, como é o caso do ensaio clínico de Andrade e colaboradores (2022), o qual teve o objetivo de identificar a eficácia e segurança do HD-tDCS na reabilitação respiratória de pacientes criticamente internados com COVID-19. Puderam concluir que o grupo do HD-tDCS ativo revelou mais dias livres de ventilador mecânico em comparação com o sham HD-tDCS e os pacientes apresentaram

menor disfunção de órgãos, delírio e permanência hospitalar ao longo do tempo nos dois grupos (ANDRADE et al., 2022).

Até o momento não há estudos que utilizem a HD-tDCS para tratamento das sequelas da COVID longa. O princípio da técnica aplicada à essa população é a estimulação, de forma não-invasiva, das vias corticais descendentes que têm relação ao sistema respiratório, potencializando a efetividade dos músculos ventilatórios e, assim, contribuir para incremento da função respiratória (ANDRADE et al., 2017), uma vez que a fraqueza muscular respiratória é outro sinal característico dessa população de pacientes. Outro efeito hipotético do uso de HD-tDCS a população de pacientes com COVID longa tem explicação na modulação indireta cortical da atividade do nervo vago, que tem um importante controle da inflamação (ISEGER et al., 2020).

## **5. METÓDOS**

### **5.1 - Caracterização do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado com duplo cegamento (avaliadores e pacientes), seguindo as diretrizes do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para alocação de dois grupos de participantes: grupo ativo (1) e grupo sham (2).

### **5.2 - Recrutamento e aspectos éticos**

Os participantes foram recrutados por livre demanda provenientes da Secretária Estadual da Saúde que foram atendidos no Hospital Metropolitano no município de Santa Rita, no estado da Paraíba, por decorrência da COVID-19, e pela divulgação nas redes sociais dos integrantes da pesquisa. Os participantes assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Paraíba com número CAAE: 40994720.6.0000.5186 e registrado na plataforma de ensaio clínico randomizado *ClinicalTrials.gov* com número de aprovação NCT05359770.

### 5.3 - Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis participantes que tinham entre 18 a 80 anos, qualquer sintoma da COVID longa e acompanhados em ambulatório. Os participantes tinham de três a doze meses após confirmação aguda de SARS-CoV-2, de acordo com os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Os pacientes foram avaliados em relação a sua capacidade de responder a comandos simples para que a possibilidade de incompreensão não compromettesse a avaliação da função pulmonar e muscular respiratória. Como parte da avaliação, também determinamos se o paciente tinha alguma condição que pudesse exacerbar os sintomas respiratórios da COVID longa. Potenciais participantes não seriam incluídos se tivessem doenças neurológicas associadas; gestantes; usuários de psicofármacos; condições médicas graves/com risco de morte e concomitante distúrbios neuropsiquiátricos, como traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, epilepsia e contra-indicações específicas para estimulação cerebral (por exemplo, dispositivos metálicos implantados no cérebro). Depois de incluídos, um número de falta maior que três sessões, o desenvolvimento de alguma infecção respiratória durante o período da intervenção e a desistência na continuidade no protocolo de estudo após ter sido iniciado foram fatores de exclusão da continuidade na pesquisa.

### 5.4 - Randomização

A randomização foi realizada por meio de uma plataforma *online* usando números aleatórios gerados por computador estratificados por era. Os participantes admitidos consecutivamente foram designados aleatoriamente na proporção de 1:1 por meio do software *random.org*. para receber HD-tDCS ativo ou sham mais treinamento muscular respiratório por 10 sessões. As atribuições de tratamento foram ocultadas de pacientes, fisioterapeutas avaliadores e investigadores estatísticos do ensaio.

### 5.5 - Desfechos clínicos e instrumentos de avaliação

O perfil epidemiológico dos pacientes foi avaliado com base numa ficha de avaliação criada pelos pesquisadores. O desfecho primário foi a função muscular respiratória, tendo em vista que o objeto principal de estudo da

pesquisa é observar os efeitos da HD-tDCS em associação ao TMI, avaliada por intermédio das variáveis PIM, P0.1, fluxo inspiratório e energia muscular. Os desfechos secundários foi a função pulmonar por meio das seguintes variáveis: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), pico de fluxo respiratório (PFE) e relação VEF<sub>1</sub>/CVF.

Função muscular respiratória: a avaliação dessa variável foi realizada por meio do dispositivo eletrônico computadorizado PowerBreathe KH2 (International Ltd, UK) associado ao software *Breathelink* do mesmo, que tem objetivo de fornecer feedback visual para o paciente e para o avaliador. Durante o teste, o paciente permaneceu sentado, com ambos os braços apoiados e utilizando clipe nasal para evitar vazamento de ar. Ao mesmo foi solicitada a realização de uma expiração máxima (até próximo do volume residual) e, em seguida, uma inspiração máxima no bocal do dispositivo mantido pelo maior tempo possível (acima de 2 segundos) enquanto recebia *feedback* verbal por parte do avaliador. Essa manobra foi realizada no mínimo três vezes e no máximo oito, sendo considerada a medida de maior valor numa diferença de no mínimo 10% nos valores das manobras (NEDER et al., 1999).

Função pulmonar: a espirometria foi realizada de acordo com as diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society* (ATS) (MILLER et al., 2005), nas quais é preconizado que o paciente, em posição sentada e com clipe nasal, realize uma inspiração máxima (até próximo da capacidade pulmonar total) e, no bocal do espirômetro, realize uma expiração forçada máxima e contínua por, no mínimo, seis segundos até o volume residual (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

## **5.6 - Intervenção**

### **5.6.1 - Grupo Ativo**

Os pacientes alocados nesse grupo receberam 10 sessões de estimulação anódica pela HD-tDCS (Soterix Medical, New York, USA). O eletrodo central foi colocado na zona de representação do córtex motor diafragmático esquerdo enquanto outros quatro eletrodos de retorno foram colocados num raio de ~7,5cm por 20 minutos. A corrente elétrica foi fornecida num tempo de rampa de aceleração de 30 segundos, mantida a 3mA por 20 minutos e, posteriormente, 30 segundos de rampa de desaceleração,

simultaneamente a realização do treinamento muscular inspiratório através do equipamento PowerBreathe Classic Plus, que foi dividido em incursões respiratórias máximas em cinco blocos de 2 minutos seguidos de 2 minutos de repouso, totalizando 10 minutos de treinamento muscular inspiratório. A carga do equipamento foi individualizada de acordo com a pressão inspiratória máxima alcançada na avaliação inicial da força muscular inspiratória, sendo que nas duas primeiras semanas de protocolo foi utilizada 40% da  $PI_{máx}$  e nas três semanas restantes, 50% da  $PI_{máx}$ .



**Figura 1.** A) Medição prévia para colocação dos eletrodos. B) Paciente realizando protocolo de TMI. C) Montagem e configuração do HD-tDCS pela equipe de investigadores. D) Paciente realizando protocolo de TMI.

### 5.6.2 - Grupo Sham

No grupo sham, o dispositivo forneceu uma aceleração de 30 segundos, seguidos imediatamente por uma redução de 30 segundos em HD-tDCS associada ao treinamento muscular inspiratório por 20 minutos com base nas mesmas diretrizes do grupo ativo.

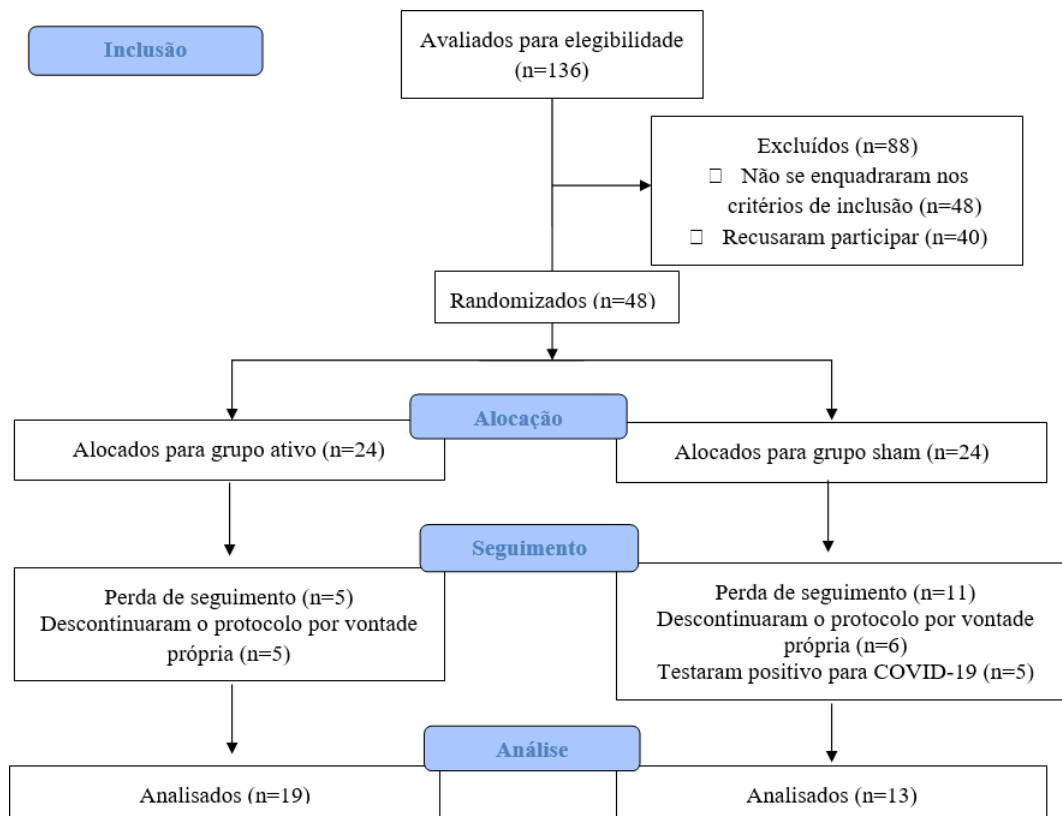
### 5.7 - Análises estatísticas e cálculo amostral

Após coletados, os dados foram exportados para o pacote estatístico SPSS versão 22.0 (IBM SPSS Corp., Armonk, NY) utilizado para análise estatística. Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e inspeções de

histogramas para determinar a normalidade dos dados.. As diferenças intra e entre os grupos e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) foram calculados usando o teste de modelos lineares mistos com termos de interação: grupo e tempo, sendo considerada a matriz de covariância de simetria composta. Os fatores de grupo e tempo foram considerados como fatores fixos e os sujeitos como fatores aleatórios. Um gráfico Q-Q foi plotado para todas as variáveis para confirmar de forma consistente e semelhante a normalidade dos resíduos. O nível de significância utilizado foi de 5%.

## **6. RESULTADOS**

Como exposto na figura 2, para a presente pesquisa foram contatados 136 participantes, porém 88 não foram incluídos, por motivos como a ausência de retorno ao contato dos fisioterapeutas da pesquisa, ausência de interesse de participação e evolução para internação hospitalar por qualquer motivo, além de, em alguns casos, evolução do participante contatado para óbito. Restaram 48 participantes que foram randomizados e alocados em um dos dois grupos, sendo que cinco participantes do grupo intervenção desistiram de continuar o protocolo da pesquisa, seis do grupo controle foram excluídos pelo mesmo motivo e cinco adoeceram durante a pesquisa e não retornaram mais aos atendimentos. Dessa forma, a amostra final foi de 32 participantes.



**Figura 2.** Fluxograma dos participantes do estudo.

A tabela 1 relata o perfil epidemiológico da amostra final da pesquisa. O sexo feminino foi mais prevalente em ambos os grupos e a média de idade variou entre os grupos de 44 (grupo intervenção) a 51 (grupos controle) anos. A população final teve um baixo índice de internação por COVID-19 em ambos os grupos (10,2% no grupo intervenção e 15,4% no grupo controle), além de a maioria dos indivíduos receberam, no mínimo, duas doses da vacinação da COVID-19 (47,4% e 46,2% no grupo intervenção e grupo controle, respectivamente).

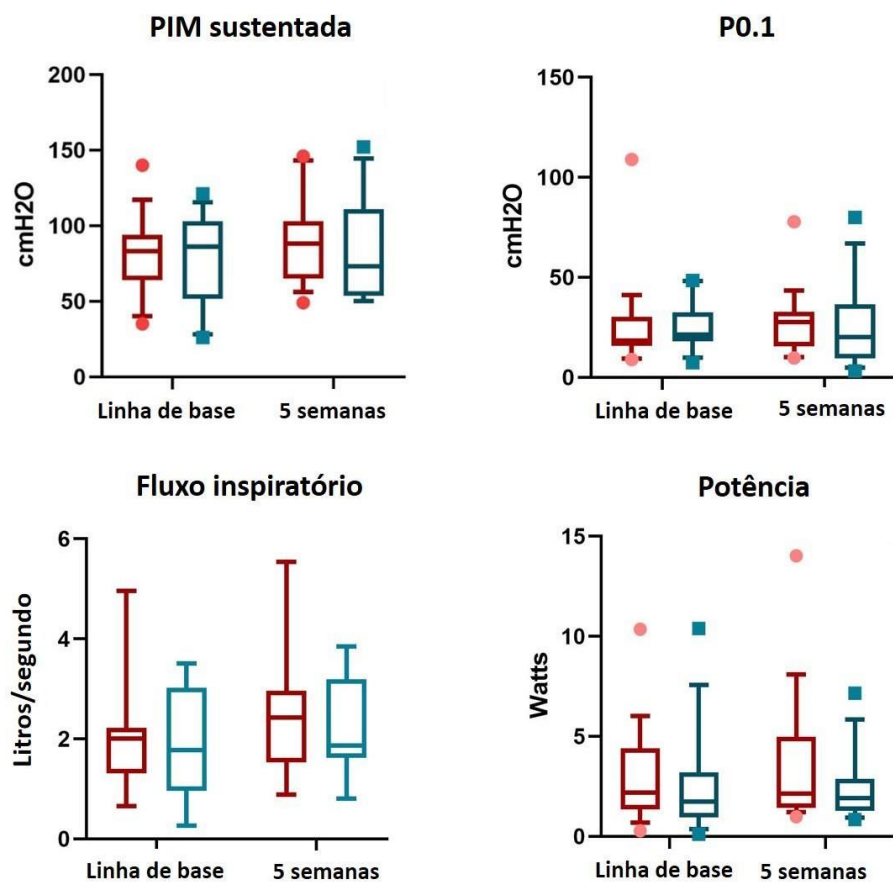
**Tabela 1.** Caracterização dos participantes Estatística comparativa entre os grupos

| VARIÁVEIS                                              | GRUPO ATIVO (n=19)   | GRUPO SHAM (n=13)    |
|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                                    | 44,11 (13,17)        | 51,46 (14,67)        |
| <b>Sexo, n (%) (Feminino/Masculino)</b>                | 13 (68,4) / 6 (31,6) | 10 (76,9) / 3 (23,1) |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                          | 28,42 (4,53)         | 31,87 (5,82)         |
| <b>CARACTERÍSTICAS COVID-19</b>                        |                      |                      |
| <b>Internação, n (%) (Não/Sim)</b>                     | 17 (89,5) / 2 (10,5) | 11 (84,6) / 2 (15,4) |
| <b>Tempo de pós-COVID-19, n (%)</b>                    |                      |                      |
| <b>Igual ou menor que 2 meses</b>                      |                      |                      |
| <b>Entre 3 a 5 meses</b>                               | 5 (26,3)             | 6 (46,2)             |
| <b>Entre 6 a 8 meses</b>                               | 5 (26,3)             | 7 (53,8)             |
| <b>Igual ou maior que 9 meses</b>                      | 6 (31,6)             | -                    |
|                                                        | 3 (15,8)             | -                    |
| <b>Vacinação, n (%)</b>                                |                      |                      |
| <b>Nenhuma dose</b>                                    | 3 (15,8)             | 3 (23,1)             |
| <b>Primeira dose</b>                                   | 1 (5,3)              | 2 (15,4)             |
| <b>Segunda dose</b>                                    | 9 (47,4)             | 6 (46,2)             |
| <b>Terceira dose</b>                                   | 6 (31,6)             | 2 (15,4)             |
| <b>FUNÇÃO PULMONAR</b>                                 |                      |                      |
| <b>Fraqueza muscular inspiratória, n (%) (Não/Sim)</b> | 14 (73,7) / 5 (26,3) | 9 (69,2) / 4 (30,8)  |
| <b>Espirometria, n (%)</b>                             |                      |                      |
| <b>Distúrbio restritivo</b>                            | 10 (52)              | 12 (92)              |
| <b>Padrão normal</b>                                   | 9 (48)               | 1 (8)                |

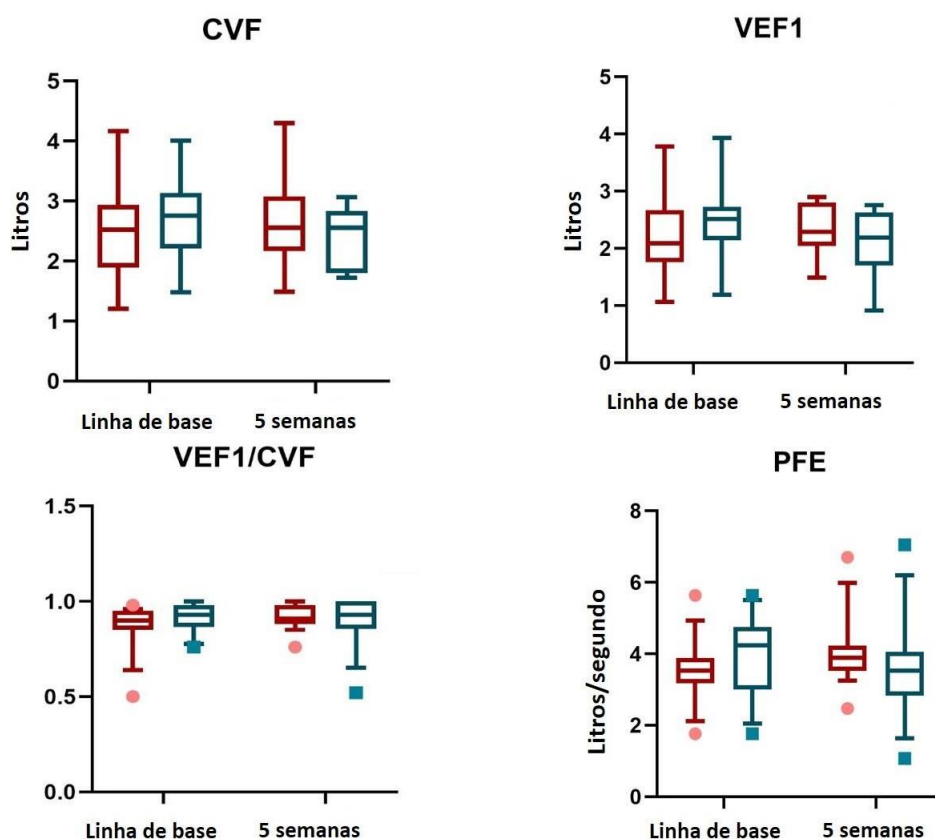
A Tabela 2 demonstra as médias e os intervalos de confiança dos dados de função muscular e pulmonar respiratória dos grupos ativo e sham na linha de base e após cinco semanas do protocolo de estudo, dados da comparação intragrupo e intergrupo. O grupo HD-tDCS ativo teve aumento na PIM sustentada [diferença média do grupo de 15,78 cmH<sub>2</sub>O, com IC (-28,44 a -3,12)] ao comparar a linha de base com as cinco semanas de intervenção. No entanto, na comparação entre os grupos não observamos diferenças.

Para as variáveis P0.1 e fluxo inspiratório gerados durante a manobra, não foram observadas diferenças intra e intergrupo, no entanto, percebemos um comportamento de melhora dessas variáveis para o grupo ativo, com os respectivos ganhos (P0.1: 5,11cmH<sub>2</sub>O e Fluxo: 0,65L/s), e de redução para o grupo sham (P0.1: -11,91cmH<sub>2</sub>O e Fluxo: -1,41L/s). Em relação a potência muscular inspiratória o grupo HD-tDCS ativo teve ganho significativo de 0,79Watts com IC (-1,28 a -0,31), porém quando comparado com o grupo sham não observamos diferença entre os grupos. Esses dados estão expostos na Figura 3.

Em relação aos dados da função pulmonar podemos observar uma redução dos valores de CVF (-0,29L, com IC -0,02 a -0,55) e VEF<sub>1</sub> (-0,33L, com IC -0,08 a -0,56) para o grupo sham, redução não encontrada no grupo ativo comparando a linha de base com cinco semanas de aplicação do protocolo. Ao compararmos os grupos, não observamos diferenças nessas variáveis analisadas. Observamos ainda, uma melhora no grupo HD-tDCS ativo, em relação ao VEF<sub>1</sub>/CVF e o PFE, [diferença média do grupo ativo 0,05 e 0,51L/s, (IC: -0,10 a -0,003) e (IC: -0,97 a -0,06), respectivamente]. Já na comparação entre os grupos não observamos diferenças nessas variáveis analisadas.



**Figura 3.** Mudanças nas médias e intervalo de confiança obtidas na PIM sustentada, P0.1, Fluxo e Potência, partindo do baseline e após 5 semanas de protocolo, nos grupos ativo e sham.



**Figura 4.** Mudanças nas médias e intervalo de confiança obtidas na CVF, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e PFE, partindo da linha de base e após cinco semanas de protocolo, nos grupos ativo e sham.

**Tabela 2.** Desfechos de função pulmonar e muscular respiratória.

| Variáveis                                  | Grupos          |                |                |                | Diferença intra grupo                    |                                         | Diferença entre grupos    |
|--------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
|                                            | Linha de base   |                | 5 semanas      |                | 5 semanas - linha de base                |                                         | 5 semanas – linha de base |
|                                            | Ativo (n=19)    | Sham (n=13)    | Ativo          | Sham           | Ativo                                    | Sham                                    | Ativo-Sham                |
| PIMS<br>(cmH <sub>2</sub> O <sup>a</sup> ) | 74,8<br>(6,21)  | 78,8<br>(7,51) | 90,6<br>(6,47) | 81,4<br>(8,0)  | <b>15,78*</b><br><b>(-28,44 a -3,12)</b> | 2,62<br>(-18,26 a 13,01)                | 9,15<br>(-29,90 a 11,50)  |
| P0.1<br>(cmH <sub>2</sub> O <sup>a</sup> ) | 25,58<br>(7,02) | 41,3<br>(8,50) | 30,7<br>(7,42) | 29,4<br>(9,22) | 5,11<br>(-14,8 a 25,0)                   | -11,91<br>(-36,3 a 12,5)                | 1,32<br>(-22,4 a 25,04)   |
| FLUXO<br>(L/s <sup>a</sup> )               | 1,72<br>(0,64)  | 3,40<br>(0,77) | 2,37<br>(0,67) | 2,00<br>(0,84) | 0,65<br>(-1,15 a 2,45)                   | -1,41<br>(-0,8 a 3,62)                  | 0,375<br>(-1,80 a 2,53)   |
| POTÊNCIA<br>(Watts <sup>a</sup> )          | 1,42<br>(0,26)  | 1,53<br>(0,31) | 2,21<br>(0,27) | 1,76<br>(0,33) | <b>0,79*</b><br><b>(-1,28 a -0,31)</b>   | 0,22<br>(-0,37 a 0,82)                  | 0,45<br>(-0,41 a 1,21)    |
| CVF (L <sup>a</sup> )                      | 2,51<br>(0,15)  | 2,66<br>(0,19) | 2,60<br>(0,15) | 2,37<br>(0,19) | 0,08<br>(0,13 a 0,50)                    | <b>-0,29*</b><br><b>(-0,02 a -0,55)</b> | 0,23<br>(-0,72 a 0,26)    |
| VEF <sub>1</sub> (L <sup>a</sup> )         | 2,18<br>(0,14)  | 2,50<br>(0,17) | 2,36<br>(0,14) | 2,17<br>(0,17) | 0,18<br>(0,02 a 0,38)                    | <b>-0,33*</b><br><b>(-0,08 a -0,56)</b> | 0,20<br>(-0,25 a 0,63)    |
| VEF <sub>1</sub> /CVF                      | 0,86<br>(0,02)  | 0,93<br>(0,02) | 0,91<br>(0,02) | 0,92<br>(0,02) | <b>0,05*</b><br><b>(-0,10 a -0,003)</b>  | -0,006<br>(-0,54 a 0,067)               | 0,004<br>(-0,06 a 0,06)   |
| PFE (L/s <sup>a</sup> )                    | 3,53<br>(0,25)  | 3,80<br>(0,31) | 4,05<br>(0,25) | 3,70<br>(0,31) | <b>0,52*</b><br><b>(-0,97 a -0,06)</b>   | 0,10<br>(-0,44 a 0,65)                  | 0,34<br>(-0,47 a 1,15)    |

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão e diferença média (IC 95%). \*estatisticamente significativo. <sup>a</sup> Valores altos representam melhores resultados. PIMS: pressão inspiratória máxima sustentada; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório.

## 7. DISCUSSÃO

Esse é o primeiro ensaio clínico controlado e randomizado que avaliou a interação da estimulação pela HD-tDCS no córtex motor diafragmático, durante 10 sessões, associado ao TMI ambulatorial em pacientes com COVID-longa. A exclusividade dos dados aqui relatados revelam informações de considerável interesse clínico.

Descobrimos que sessões de HD-tDCS ativas combinadas com o TMI resultou em ganho da força muscular inspiratória de aproximadamente 16cmH<sub>2</sub>O após a intervenção de cinco semanas, o que é clinicamente importante. Nossos resultados são interessantes porque demonstram que a combinação do TMI com HD-tDCS é viável, bem tolerada e pode ser indicada como adjuvante ao TMI em pacientes com desordens musculares respiratórias.

Existem explicações fisiológicas para os efeitos benéficos encontrados no nosso estudo. No que se refere ao córtex cerebral, a HD-tDCS é uma técnica capaz de modificar o disparo neuronal espontâneo na área de estimulação e em redes neurais interconectadas (VILLAMAR et al., 2012). Estudos mostram que a estimulação por HD-tDCS na configuração 4x1, utilizada no nosso estudo, restringe de forma mais específica a área cortical de interesse do terapeuta quando comparada com a montagem da tDCS convencional (VILLAMAR et al., 2012). Na estimulação do córtex motor diafragmático, o potencial de ação enviado pelas vias corticais descendentes até o diafragma é potencializado. Tal estimulação associada ao TMI tem capacidade de incrementar a força muscular inspiratória (AZABOU et al., 2013), aqui traduzida pela variável PIM sustentada. A literatura menciona uma alteração clínica mínima significativa nessa variável de 13cmH<sub>2</sub>O (GOSSELINK et al., 2013).

Na literatura, não há estudos que investigaram os efeitos da HD-tDCS associada ao TMI na força muscular inspiratória em pacientes com COVID longa, entretanto, em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) e foram submetidos a um protocolo de tDCS associada a TMI foi verificado um aumento na PIM e fluxo inspiratório no grupo que recebeu a estimulação cortical ativa (ANASTASIO et al., 2021), demonstrando os benefícios da tDCS.

Em pacientes com COVID longa, além da possibilidade de haver fraqueza muscular respiratória, há um comprometimento efetivo do drive neural (DATTA

et al., 2009), que reflete a capacidade de captação de estímulos neurais para contração muscular efetiva e, assim, manutenção da adequada ventilação, podendo haver, portanto, repercussões na dinâmica da eficiência muscular respiratória. Para além da força muscular respiratória propriamente dita traduzida em centímetros de água, representada pela SMIP, a capacidade da musculatura respiratória em responder ao drive neural do indivíduo também influencia em outra subvariável da função muscular respiratória, esta denominada eficiência muscular e reflete a medida dinâmica em toda amplitude do movimento do tórax que vai desde o volume residual até a capacidade pulmonar total.

A eficiência muscular respiratória no nosso estudo foi transcrita pelas variáveis P0.1, fluxo inspiratório e potência. No grupo HD-tDCS ativo foi demonstrado aumento dessas variáveis, enquanto no grupo sham um decréscimo nos valores de P0.1 e do fluxo inspiratório (ANASTASIO et al., 2021). A melhora na variável potência observada no grupo HD-tDCS ativa em nosso estudo pode ser refletida pela efetividade do estímulo cortical diafragmático pela HD-tDCS em potencializar o drive neural e, conseqüentemente, a resposta ventilatória do indivíduo por meio da potência gerada para um fluxo de ar determinado (PILLONI et al., 2020).

A função pulmonar, aferida por meio da espirometria, também é afetada no processo pós-COVID-19. Estudos mostram uma prevalência evidente de distúrbios ventilatórios restritivos na COVID longa, inclusive em indivíduos que não utilizaram suporte ventilatório invasivo ou não foram internados (MO et al., 2020; LÓPEZ-LEÓN et al., 2021), podendo ser observadas alterações nos valores espirométricos de CVF e PFE em até um ano após a infecção aguda (ABODONYA et al., 2021). A amostra da pesquisa demonstrou um percentual elevado de distúrbio restritivo no início da pesquisa, entretanto, valores como o VEF<sub>1</sub>/CVF e o PFE melhoraram no grupo intervenção após a instauração do protocolo de HD-tDCS associada ao TMI.

Poucos estudos relatam efeitos da tDCS nos valores espirométricos. A pesquisa de Lee e colaboradores (2017) em pacientes com sequelas de AVC conclui que o uso da tDCS anódica em associação a exercícios respiratórios incrementa a CVF e o VEF<sub>1</sub> quando comparados ao grupo sham da tDCS. Em outro estudo com desenho semelhante ao nosso, porém com população de

pacientes com disfagia pós-AVC, 32 participantes foram sublocados em grupo ativo (TMI associada a tDCS) e grupo sham (apenas TMI). A estimulação anódica foi entregue por um eletrodo colocado na área de córtex motor faríngeo do lado não-afetado e o cátodo foi posicionado na órbita superior do lado oposto, numa corrente de 1,5mA por 20 minutos durante seis semanas. A CVF e o PFE foram avaliados antes e após o protocolo e os autores observaram um aumento nesses índices em relação ao início do tratamento, além de uma eficácia clínica significativamente maior no grupo que recebeu a estimulação pelo tDCS (LEE et al., 2017).

Tratamentos adjuvantes para melhorar os efeitos do TMI são desafiadores, principalmente pela heterogeneidade e complexidade relacionadas às disfunções dos músculos respiratórios em pacientes com COVID-longa. Portanto, os resultados deste julgamento podem resultar em um avanço importante no cenário da saúde, já que a HD-tDCS associada ao TMI é viável para um cenário clínico real, pois o protocolo permite a estimulação cerebral durante os procedimentos de TMI.

O presente estudo teve como limitação a perda amostral em decorrência, principalmente, de uma nova onda da COVID-19 no Brasil, o que acarretou na reinfecção por SARS-CoV-2 de alguns pacientes que participavam do protocolo. Uma outra limitação do estudo foi o critério de alocação da população com COVID longa que não limitou a escolha de pacientes com queixas respiratórias pontuais, por entendermos que a COVID longa pode ter abrangências para além da percepção subjetiva dos pacientes. Apesar disso, essa também pode ter sido uma limitação para achados do presente estudo.

## **8. CONCLUSÃO**

Diante do exposto, neste ensaio clínico randomizado e controlado, descobrimos que a HD-tDCS por ser não-invasiva, portátil e de fácil manuseio, pode ser uma terapia adjuvante ao TMI em pacientes com COVID longa no incremento de parâmetros respiratórios como força e eficiência muscular respiratória e função pulmonar, entretanto, não há superioridade no incremento desta técnica quando comparada com o uso isolado do TMI nas variáveis estudadas. Sugere-se que em pesquisas futuras, a amostra tenha um número

potencialmente maior de pacientes, com um perfil mais delineado para possíveis sequelas respiratórias da COVID-19. Essa é a primeira pesquisa com uso da HD-tDCS na avaliação das alterações respiratórias de pacientes com COVID longa, sendo os achados aqui relatados exclusivos para literatura, demonstrando boa tolerabilidade e o ganho clínico para a função pulmonar e muscular respiratória.

## 9. REFERÊNCIAS

ABODONYA, A. M. et al. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation: A pilot control clinical study. **Medicine**, v. 100, n. 13, p. e25339, 2 abr. 2021.

ANASTASIO, F. et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. **European Respiratory Journal**, 1 jan. 2021.

ANDRADE, S. M. et al. Efficacy and safety of HD-tDCS and respiratory rehabilitation for critically ill patients with COVID-19 The HD-RECOVERY randomized clinical trial. **Brain Stimulation.**, vol. 15, n. 3, p. 780-788, 2022.

ARNOLD, D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. **Thorax**, p. thoraxjnl-2020-216086, 3 dez. 2020.

ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

AZABOU, E. et al. Transcranial direct-current stimulation reduced the excitability of diaphragmatic corticospinal pathways whatever the polarity used. v. 189, n. 1, p. 183–187, 1 out. 2013.

AZNAR-LAIN, S. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training on Exercise Capacity and Spontaneous Physical Activity in Elderly Subjects: a Randomized Controlled Pilot Trial. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, n. 12, p. 1025–1029, dez. 2007.

BAER, G. A. et al. Phrenic nerve stimulation in tetraplegia. A new regimen to condition the diaphragm for full-time respiration. v. 22, n. 2, p. 107–111, 11 maio 2020.

BEYERSTEDT, S., CASARO, E. B., RANGEL, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**. Vol. 40, n. 5, p. 905-919, 2021.

CARES-MARAMBIO, K. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Chron Respir Dis.**, vol. 18, n. 14799731211002, 2021.

COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). 2022.

CUERVO, N. Z., GRANDVAUX, N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. **eLife.**, vol. 9, e61390. 2020.

DATTA, A. et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. **Brain Stimul.**, vol. 2, p. 201–207. e201, 2009.

DE CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha et al. Dor no Paciente com Síndrome Pós-COVID-19. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 5, n. 2, p. 56-62, 2021.

DIMARCO, A. F. et al. Phrenic Nerve Pacing Via Intramuscular Diaphragm Electrodes in Tetraplegic Subjects. **Chest**, v. 127, n. 2, p. 671–678, 1 fev. 2005.

FEHR, A. R., PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. **Methods Mol Biol.** Vol. 1282, p. 1-23, 2015.

FOERSTER, O. THE MOTOR CORTEX IN MAN IN THE LIGHT OF HUGHLINGS JACKSON'S DOCTRINES. **Brain**, v. 59, n. 2, p. 135–159, 1936.

FRANÇA, E. E. T. et al. Distinct phenotypes in COVID-19 may require distinct pulmonar rehabilitation strategies. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 90, n. 4, 2020.

GANDHI, S. et al. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 10, p. 1379–1381, 29 abr. 2020.

GAO, YA-DONG, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428-455, 2021.

GANDHI, S. et al. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? **ACS Chem Neurosci.**, vol. 11, n. 10, p. 1379–1381, 2020.

GOSSELINK, R. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 2, p. 416–425, 31 jan. 2011.

ISEGER, T. A. et al. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: implications for optimizing neuromodulation techniques. **Brain Stimul.**, vol. 13, p. 1-9, 2020.

JÉSUS GONZALEZ-BERMEJO et al. Respiratory neuromodulation in patients with neurological pathologies: For whom and how? v. 58, n. 4, p. 238–244, 1 set. 2015.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. **Int J Environ Res Public Health.**, vol. 18, n. 10, 2021.

KATAYAMA, K. et. al. Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise. **Experimental Physiology.**, n. 104, p. 180–188, nov/2019.

KHAN, M. et al. COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. **Molecules.**, vol. 26, n. 1, 2020.

LEE, D. et al. The effects of exercise training using transcranial direct current stimulation (tDCS) on breathing in patients with chronic stroke patients. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 29, n. 3, p. 527–530, 2017.

LAI, C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **Int J Antimicrob Agents.**, vol. 55, n. 3, 2020.

LI, Y. C., BAI, W. Z., HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J Med Virol.**, vol. 92, n. 6, p. 552–555, 2020.

LIU, J. et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Shenzhen, China, 2020.

LOPEZ-LEON, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 16144, 9 ago. 2021.

LOTTER, F. et. al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. **Eur Respir J**, vol. 20, n. 3, p. 570-576, 2002.

LU, Y. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. **EClinicalMedicine**., vol. 25, n. 100484, 2020.

MALIK, P., PATEL, K., PINTO, C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL): A systematic review and meta-analysis. **J Med Virol.**, vol. 94, n. 1, p. 253-262, 2022.

MILLER, M. et al. SERIES “ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING” Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.

MAO, L. et. al. neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.**, vol. 77, n. 683, 2020.

MCNARRY, M. A. et al. Inspiratory Muscle Training Enhances Recovery Post COVID-19: A Randomised Controlled Trial. **European Respiratory Journal**, v. 60, n. 4, 1 jan. 2022.

MO, X. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 6, 1 jun. 2020.

NEDER JA, ANDREONI S, LERARIO MC, NERY LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res.**, vol. 32, n. 6, p. 719–727, 1999.

NIETO-TORRES, J. L. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. **PLoS Pathog.**, vol. 10, n. 5, e1004077, 2014.

NITSCHKE, M. A. et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. **Clinical Neurophysiology**, vol. 11, n. 11, p. 2220-2222, 2003.

OCHANI, R. K. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation and management. **Infez Med.**, vol. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.

PARKER, A. M. et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. Vol 9, n. 11, p. 1328-1341, 2021.

PEREIRA, C. A. C., SATO, T., RODRIGUES, S. C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397-406, 2007.

PILLONI, G. et al. Update on the Use of Transcranial Electrical Brain Stimulation to Manage Acute and Chronic COVID-19 Symptoms. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, 12 nov. 2020.

RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; CALLEGARO, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter.**, vol. 4, n. 16, p. 261-267, mar/2012.

RIGHTS (OCR), O. FOR C. **Guidance on “Long COVID” as a Disability Under the ADA, Section 504, and Section 1557**. Disponível em: [https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html#footnote10\\_0ac8mdc](https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html#footnote10_0ac8mdc).

RODRIGUES, G. D. et al. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 6, p. 1143–1152, 16 mar. 2018.

SANTANA, F. N. et al. Apath forward for qualitative research on sustainability in the COVID-19 pandemic. **Sustain Sci**. 2021.

SANTANA, A. V.; FONTANA, A. D.; PITTA, F. Reabilitação pulmonar pós-COVID-19. **Bras Pneumol.**, vol. 1, n. 47, p. 1-3, 2021.

SEIXAS, M. B. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Older Adults. **Respiratory Care**, v. 65, n. 4, p. 535–544, 29 out. 2019.

SOUZA, H. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Elderly Women on Respiratory Muscle Strength, Diaphragm Thickness and Mobility. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 12, p. 1545–1553, 13 nov. 2014.

TORNERO, C. et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation for Respiratory Symptoms of COVID-19: Results From a Randomized Controlled Trial (SAVIOR I) [Internet]. **Respiratory Medicine**; 2021 set [citado 18 de setembro de 2022]. Doi: 10.1101/2021.09.24.21264045.

TOZATO, Cláudia et al. Reabilitação cardiopulmonar em pacientes pós-COVID-19: série de casos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, p. 167-171, 2021.

VIBHOLM, L. K., et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. **EBioMedicine**, vol. 64, n. 103230, 2021.

VILLAMAR, M. F. et al. Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 15, n. 4, p. 326–338, 14 jun. 2012.

WANG, X. et al. Long-Term Existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients: Host Immunity, Viral Virulence, and Transmissibility. **Virologica Sinica**, v. 35, n. 6, p. 793–802, 6 nov. 2020.

WORKMAN, C. et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Post-COVID-19-Fatigue. Volume 14, Issue 5, p. 1672-1673, 2021.

YE, G. et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. **The Journal of infection**, Vol. 80, n. 5, e14–e17, 2020.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infect Dis (Lond)**, vol. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

YUKI, K., FUJIOGI, M., & KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 2020.

YIH-CHIH, JACINTA KUO, KAI-HSIANG, STANLEY CHEN. Chapter 2 – Electrophysiological assessment of respiratory function. *Respiratory Neurobiology*. Elsevier; v. 189, p. 15-40, 2022.

## **PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO E IMPACTO SOCIAL, INOVAÇÃO E TECNOLOGIA DA PESQUISA**

A presente pesquisa é fruto da união de ideias e tecnologias de dois laboratórios do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba: o Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiorrespiratória (LAFIPCARE) e o Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências (LABEN), contando com a parceria com a Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba e com pesquisadores da empresa norte-americana *Soterix Medical*. A articulação entre os docentes de ambos os laboratórios pôde proporcionar rico conhecimento aos discentes do programa de pós-graduação, além de proporcionar um olhar clínico diferenciado unindo a neurociência com a cardiorrespiratória num racional crítico de valia para a população de pacientes com COVID longa, desafio novo para a humanidade.

Além da dissertação, a presente pesquisa forneceu subsídio para escrita de um capítulo de livro e de artigo no formato série de casos para publicação numa revista de qualis periódicos Capes A4, da área 21.

### **Capítulo de livro publicado no livro:**

PRINCÍPIOS DE NEUROCIÊNCIAS: INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS. Lisieux Marinho Andrade. Pará de Minas, MG:

VirtualBooks Editora, Publicação janeiro de 2023. 14x20 cm. 152p. ISBN: 978-65-5606-380-5 Área de Catalogação: Neurociências. Saúde. Título. CDD- 610. Livro publicado pela VIRTUALBOOKS EDITORA E LIVRARIA LTDA. Rua Porciúncula,118 - São Francisco - Pará de Minas - MG - CEP 35661-177

# CAPÍTULO 11

## Estimulação do córtex diafragmático aplicado ao sistema respiratório

Eduardo Eriko Tenório de França, Iara Tainá Cordeiro de Souza, João Victor dos Santos Felix, Celso Brendo Furtado Brandão, Aline Araújo Candeia, Indianara Maria Araújo do Nascimento, Francimar Ferrari Ramos, José Heriston de Moraes Lima, Tatiana Onofre, Ewerton Graziane Gomes dos Santos

**Artigo publicado na revista *Physiotherapy Research International* (Qualis periódicos Capes A4):**

Physiotherapy Research International  
Case Report

Effects of high-definition transcranial direct current stimulation combined with inspiratory muscle training for treating respiratory sequelae of long COVID: a case series

|                    |                              |
|--------------------|------------------------------|
| Submission Status  | Submitted                    |
| Submitted On       | 14 August 2023 by Iara Souza |
| Submission Started | 14 August 2023 by Iara Souza |

This submission has been sent to the editorial office and cannot be edited. Further instructions will be emailed to you from Manuscript Central.

[View Submission Overview](#)

## **APÊNDICES**

## FICHA DE AVALIAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

FICHA DE AVALIAÇÃO – Projeto Continuar Cuidando



DATA DE AVALIAÇÃO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

ALTURA: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

### CARACTERIZAÇÃO DO ACOMETIMENTO POR COVID-19

1. VOCÊ FOI INTERNADO DEVIDO A COVID: [ ☐ ] Sim [ ☐ ] Não

(SE NÃO, IR PARA PERGUNTA)

2. **APÓS QUANTOS DIAS DO ÍNCIO DOS SEUS SINTOMAS VOCÊ FOI INTERNADO?**  
 \_\_\_\_dias

3. **VOCÊ FOI PARA A UTI?** ☐ Sim ☐ Não

| PARA OS QUE NÃO FORAM PARA A UTI                                      |                                                           |                             |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 8,1 QUANTOS DIAS VOCÊ PERMANECEU INTERNADO?                           | ____DIAS                                                  | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,2 VOCÊ FEZ USO DE OXIGENIOTERAPIA DURANTE A INTERNAÇÃO?             | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,3 NA ALTA HOSPITALAR VOCÊ RECEBEU ENCAMINHAMENTO PARA FISIOTERAPIA? | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> NA |
| PARA OS QUE FORAM PARA A UTI                                          |                                                           |                             |
| 8,1 QUANTOS DIAS VOCÊ PERMANECEU INTERNADO ANTES DE IR PARA A UTI?    | ____DIAS                                                  | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,2 QUANTOS DIAS VOCÊ PERMANECEU INTERNADO NA A UTI?                  | ____DIAS                                                  | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,3 QUANTOS DIAS VOCÊ PERMANECEU INTERNADO DEPOIS DE SAIR DA UTI?     | ____DIAS                                                  | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,4 VOCÊ FOI TRAQUEOSTOMIZADO?                                        | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> NA |
| 8,3 NA ALTA HOSPITALAR VOCÊ RECEBEU ENCAMINHAMENTO PARA FISIOTERAPIA? | <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> NA |

4. **VOCE FICOU INTERNADO EM UM HOSPITAL:** ☐ Público ☐ Privado ☐ NA

### **EXAME FÍSICO**

**SINAIS VITAIS**

PAS x PAD: \_\_\_\_\_ mmHg

FR: \_\_\_\_\_ ipm

FC: \_\_\_\_\_ bpm

SpO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_**AUSCULTA PULMONAR:**


---



---



---

| DISPNÉIA                                                                                                                                          |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ESCALA DE DISPNEIA SEGUNDO O CONSELHO MÉDICO BRITÂNICO DE PESQUISA (MRC)                                                                          |           |
| ESCALA DE VALOR NUMÉRICO                                                                                                                          | GRAU: ( ) |
| GRAU 0: Dispneia para exercícios extremos, como correr ou subidas fortes.                                                                         |           |
| GRAU 1: Dispneia para andar depressa no plano ou subidas leves.                                                                                   |           |
| GRAU 2: Dispneia para andar com o peso normal; não consegue acompanhar pessoas da mesma idade; obrigado a parar após alguns minutos de caminhada. |           |
| GRAU 3: Precisa parar após 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano.                                                                    |           |
| GRAU 4: Dispneia para vestir-se, tomar banho, trocar de roupa; restrito ao domicílio.                                                             |           |

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA (MIP)****PI MAX PREDITA (FORMULA DE NEDER):**

| Pimáx    |                        |
|----------|------------------------|
| Mulheres | 110,4 - (0,49 x idade) |
| Homens   | 155,3 - (0,80 x idade) |

MIPinicial 1: \_\_\_\_\_

MIPinicial 2: \_\_\_\_\_

MIPinicial 3: \_\_\_\_\_

MIPfinal 1: \_\_\_\_\_

MIPfinal 2: \_\_\_\_\_

MIPfinal 3: \_\_\_\_\_

**MIP:**

|                      | Antes | Depois |
|----------------------|-------|--------|
| <b>FC</b>            |       |        |
| <b>Sp02</b>          |       |        |
| <b>Borg dispneia</b> |       |        |

**ENDURANCE – CARGA INCREMENTAL**

|    | Carga | FC | Sp02 | Tempo | Borg |
|----|-------|----|------|-------|------|
| 10 |       |    |      |       |      |
| 20 |       |    |      |       |      |
| 30 |       |    |      |       |      |
| 40 |       |    |      |       |      |
| 50 |       |    |      |       |      |
| 60 |       |    |      |       |      |
| 70 |       |    |      |       |      |

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| <b>Tempo final:</b> | <b>Carga Final:</b> |
|---------------------|---------------------|

**TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS**

1. Houve necessidade de parar durante o teste? ( ) Sim ( ) Não
2. Quantas vezes e por quanto tempo:

|               | Antes | Depois |
|---------------|-------|--------|
| FC            |       |        |
| FR            |       |        |
| PA            |       |        |
| SpO2          |       |        |
| Borg dispneia |       |        |
| Borg força    |       |        |

|     | Voltas | FC | SpO2 |     | Voltas | FC | SpO2 |
|-----|--------|----|------|-----|--------|----|------|
| 30  |        |    |      | 420 |        |    |      |
| 60  |        |    |      | 450 |        |    |      |
| 90  |        |    |      | 480 |        |    |      |
| 120 |        |    |      | 510 |        |    |      |
| 150 |        |    |      | 540 |        |    |      |
| 180 |        |    |      | 570 |        |    |      |
| 210 |        |    |      | 600 |        |    |      |
| 240 |        |    |      | 630 |        |    |      |
| 270 |        |    |      | 660 |        |    |      |
| 300 |        |    |      | 690 |        |    |      |
| 330 |        |    |      | 720 |        |    |      |
| 360 |        |    |      | 750 |        |    |      |
| 390 |        |    |      | 780 |        |    |      |

**Distância percorrida:**

**Distancia predita:**

$TC6min = 299,296 - (2,728 \times idade(anos)) - (2,160 \times peso(Kg)) + (361,731 \times altura(m)) + (56,386 \times gênero)$

0 = feminino e 1 = masculino

**% do predito:**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GOVERNO DO ESTADO DA PARAÍBA

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

**PROJETO CONTINUAR CUIDANDO ASSOCIADO A PESQUISA DE  
NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM  
COVID-19: ESTUDO ABERTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO**

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) do projeto **CONTINUAR CUIDANDO** da pesquisa **NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19: ESTUDO ABERTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO**, que está sob a responsabilidade dos (a) pesquisadores Dr. **DANIEL BELTRAMMI**; Msc. **VANESSA MEIRA CINTRA**, Dr. **PAULO ANTÔNIO LUCENA**, Dra. **SUELLEN ANDRADE**, Dr. **EGAS CAPARELLI-DÁQUER**, Dr. **MAROM BIKSON**, Dr. **ABHISHEK DATTA BENJAMIM HAMPSTEAD**, para contato com os pesquisadores responsáveis você pode entrar em contato pelo endereço Av. Dom Pedro II, 1826, Torre, João Pessoa -PB, telefone (83) 3211- 9098 (inclusive ligações a cobrar) ou pelo e-mail: ribeirovmc@gmail.com.

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 rubrique 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.

Você 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

**Descrição da pesquisa:** O objetivo principal deste estudo será avaliar os efeitos da HD-tDCS (4 mA versus 2 mA) no tratamento associado envolvendo a estimulação neural e estimulação respiratória para tratar as sequelas da COVID-19.

- Você, enquanto voluntário, participará da pesquisa recebendo um tratamento terapêutico para auxílio HD-tDCS associado a reabilitação respiratória utilizando o equipamento Power Breathe, por em média 20 minutos por 2 vezes por semana durante 5 semanas. Serão colocados eletrodos em pontos específicos da sua cabeça, por profissionais devidamente

treinados, a fim de realizar uma neuroestimulação, com vistas a melhora do desempenho respiratório.

- Os profissionais responsáveis são colaboradores da pesquisa.
- O tratamento não oferece riscos à saúde ou à integridade física das pessoas envolvidas, porém podem haver efeitos adversos como vermelhidão leve e transitória local. Afirmamos que o estudo será monitorado pelo Comitê de Monitorização e Segurança de Dados (CMSD), regulado pelo núcleo de pesquisas do Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, em associação com pesquisadores externos vinculados à Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Universidade de Michigan e City College of New York, sendo composto por especialistas em reabilitação, ética, estatística e metodologia. Além de contar com uma Comissão para avaliar cada caso.
- Você poderá desistir da pesquisa a qualquer momento sem nenhum ônus.
- Dentre os benefícios da pesquisa estão: a continuidade do cuidado dos pacientes diagnosticados com COVID-19; otimização do acesso a serviços de saúde de pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 ; realinhamento da rede atenção à saúde estadual; organização de fluxos e processos de gestão do cuidado em saúde; capacitação de profissionais de saúde envolvidos no processo de atendimento remoto.

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 (questionários, gravações e registros telefônicos), ficarão armazenados em computadores de uso restrito às pessoas da Secretaria da Saúde do Estado (SES/PB), sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis, Av. Dom Pedro II, 1826, Torre, João Pessoa -PB, telefone (83) 3211- 9098, 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.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da SES-PB no endereço: **Av Dom Pedro II, 1826, Torre, telefone para contato (83) 3214-1732.**

---

(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 projeto **CONTINUAR CUIDANDO** da pesquisa **“NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19: ESTUDO ABERTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO**, 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.

Local e data \_\_\_\_\_

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: |