

VANESSA MARIA PAGLIONI

Efeito do treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado

**São Paulo
2023**

VANESSA MARIA PAGLIONI

Efeito do treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paglioni, Vanessa Maria

Efeito do treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória em pacientes com traumatismo cranioencefálico : um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado / Vanessa Maria Paglioni. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Wellington Silva Paiva.

Descritores: 1.Traumatismos encefálicos 2.Memória 3.Memória episódica 4.Plasticidade neuronal 5.Reabilitação 6.Estimulação elétrica

USP/FM/DBD-024/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: PAGLIONI, Vanessa Maria

Título: Efeito do treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 13.03.2023

Banca Examinadora

Prof. Dr: Marcelo Prudente do Espírito Santos

Instituição: Externo

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr: Brasil Chian Ping Jeng

Instituição: Externo

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr: Iuri Santana Neville Ribeiro

Instituição: Externo

Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson Paiva, agradeço a viabilidade da execução desse trabalho. Muito obrigada por confiar em mim e ser o meu orientador no Mestrado.

À Prof^ª. Dr^ª. Ana Luiza Costa Zaninotto, agradeço imensamente as oportunidades que têm sido dadas a mim e por toda a confiança e paciência, você teve grande participação no planejamento e execução deste estudo. Muito Obrigada por ser minha co-orientadora no Mestrado. Sou muito grata.

Ao Dr. Ricardo Galhardoni, Enfermeira Rosa e Dra. Ana Luiza Costa Zaninotto, que me auxiliaram em meu treinamento na técnica da Estimulação Elétrica Transcraniana por corrente contínua.

Ao Dr. Mario Vicente Guimarães, Daniel Carvalho, à Ana Cristina Lamounier, Viktoria Mayer, Jessica Junqueira, Daniela Risk e Caroline Mafra (*in memoriam*), pela parceria e colaboração, vocês foram fundamentais na execução e concretização desse trabalho.

Aos médicos e residentes da equipe de Neurocirurgia de Emergência do HCFMUSP, pelo apoio dado para a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. André Brunoni e aos colaboradores do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação, que cederam a infraestrutura necessária para a realização desta tese, à Sandra, por todo o carinho comigo, com a equipe e com os pacientes.

Ao Fábio Lobão, meu amor, agradeço a compreensão e ajuda que foram fundamentais para que esse trabalho se concretizasse.

À minha amada irmã Larissa Paglioni, que foi fundamental para me dar força na concretização desse trabalho e me cedia gentilmente sua moradia semanalmente; sem isso este trabalho jamais seria possível.

Aos meus pais, Pedro e Dorotéia Paglioni, por estarem sempre presentes me orientando ao longo do tempo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 HIPÓTESES	3
2 OBJETIVOS	4
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	4
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	5
3.2 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS E NEUROPSICOLÓGICOS NO TCE.....	5
3.1.1 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICOS APÓS TCE.....	5
3.1.2 ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS (MEMÓRIA, ATENÇÃO E FUNÇÃO EXECUTIVA) APÓS TCE	6
3.3 NEUROPLASTICIDADE	7
3.4 EVIDÊNCIA DA MELHORA COGNITIVA APÓS TREINO COGNITIVO COMPUTADORIZADO	9
3.5 EVIDÊNCIA DA MELHORA COGNITIVA APÓS ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA	11
3.6 TÉCNICAS NEUROPLÁSTICAS CONCOMITANTES: ETCC E TREINO COGNITIVO	13
4. MÉTODO.....	17
4.1 CÁLCULO AMOSTRAL	18
4.1.2 CASUÍSTICA	18
4.1.3 PACIENTES	19
4.1.4 FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....	19
4.2 ESTRATÉGIAS DE RECRUTAMENTO E ADESÃO	21
4.2.1 TRIAGEM.....	21
4.2.2 LOCAL DA PESQUISA.....	21
4.3 DESENHO DO ESTUDO	22
4.3.1 DESFECHO PRIMÁRIO.....	23
4.3.2 DESFECHO SECUNDÁRIO.....	23
4.3.3 ALEATORIZAÇÃO	24
4.3.4 MASCARAMENTO DOS GRUPOS.....	24
4.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	25

4.5 FINANCIAMENTO	25
4.6 EFEITOS ADVERSOS	25
4.7 PROCEDIMENTOS	26
4.7.1 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	26
4.7.2 INSTRUMENTOS DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	26
4.7.3 PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA POR CORRENTE CONTÍNUA – ETCC	29
4.7.3.1 PARÂMETROS.....	29
4.7.3.2 MATERIAIS UTILIZADOS PARA ETCC.....	31
4.7.4 TREINO COGNITIVO.....	33
4.7.4.1 MATERIAIS UTILIZADOS PARA O TREINO COGNITIVO.....	36
4.8 TRATAMENTO DOS DADOS AUSENTES.....	39
4.9 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	39
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5. RESULTADOS.....	42
5.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS DA AMOSTRA.....	42
5.2 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS	45
5.3 RESULTADOS TREINO DE MEMÓRIA	53
5.4 RESULTADOS TREINO DE ATENÇÃO.....	54
5.5 CONTROLE DE CEGAMENTO	55
5.6 SEGURANÇA.....	55
6. DISCUSSÃO	57
6.1 A ESCOLHA DO PROTOCOLO PARA PACIENTES COM TCE MODERADO E GRAVE.....	58
6.2 OS EFEITOS COGNITIVOS DO TREINO DURANTE A ETCC SOBRE A MEMÓRIA, ATENÇÃO E FUNÇÃO EXECUTIVA.....	59
6.3 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE	61
6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	63
6.5 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	64
7. CONCLUSÕES.....	65
ANEXOS	66
APÊNDICES	106
REFERÊNCIAS	118

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cálculo Amostral – GPower	18
Figura 2 – Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do CONSORT Group.	20
Figura 3 – NeuroConn: DC Stimulator.	31
Figura 4 – NeuroConn: DC Stimulator	32
Figura 5 – Estimulação Bilateral (CTB).....	32
Figura 6 – Estimulação CPFDE	32
Figura 7 – Software RehaCom – Módulo Atenção	33
Figura 8 – Software RehaCom – Módulo Atenção	34
Figura 9 – Software RehaCom – Módulo Atenção	35
Figura 10 – Software RehaCom – Módulo Atenção	36
Figura 11 – Treino Cognitivo – módulo de atenção.....	37
Figura 12 – Treino Cognitivo – módulo de atenção.....	38
Figura 13 – Treino Cognitivo – módulo de atenção.....	38
Figura 14 – Treino Cognitivo – módulo de atenção.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de memória de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	46
Gráfico 2 – Análise resultados Z-score teste neuropsicológico – BVMT de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	47
Gráfico 3 – Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de atenção de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	49
Gráfico 4 – Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de função executiva de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	50
Gráfico 5 – Análise resultados Z-score teste neuropsicológico – BDI acordo com o tipo de estimulação recebida.....	52
Gráfico 6 – Análise resultados Z-score teste neuropsicológico – BAI acordo com o tipo de estimulação recebida.....	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Parâmetros dos estudos que utilizaram ETCC em pacientes com TCE.....	13
Quadro 2 – Etapas do Estudo e os respectivos locais que foram realizados	22
Quadro 3 – Momentos distintos dos participantes	22
Quadro 4 – Avaliações e Intervenções realizadas nos participantes no estudo.....	23
Quadro 5 – Descrição de agrupamento dos testes da Avaliação Neuropsicológica.....	29
Quadro 6 – Classificação inicial início treino cognitivo	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	44
Tabela 2 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – memória episódica de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	46
Tabela 3 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – atenção acordo com o tipo de estimulação recebida.....	49
Tabela 4 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – função executiva de acordo com o tipo de estimulação recebida.....	50
Tabela 5 – Análise resultados treino cognitivo memória – grupo.....	54
Tabela 6 – Análise resultados treino cognitivo de memória – tempo de reação	54
Tabela 7 – Análise resultados treino cognitivo atenção – grupo.....	54
Tabela 8 – Análise resultados treino cognitivo atenção – tempo de reação	55
Tabela 9 – Cegamento	55
Tabela 10 – Efeitos adversos	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Analysis of Variance
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BVMT	Brief Visual Memory Test
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPPESQ	Comitê de Ética em Pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COSEPE	Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CPFDLE	Córtex Pré-frontal dorso lateral esquerdo
CTB	Cortical temporal bilateral
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
Dig OD	Teste de Dígitos Ordem Direta
Dig OI	Teste de Dígitos Ordem Inversa
DSMV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.)
ECG	Escala de Coma de Glasgow
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FDA	Food and Drug Administration
FE	Funcionamento Executivo
FV	Fluência Verbal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPQ	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMT A	Trail Making Test (forma A)
TMT B	Trail Making Test (forma B)
WAIS-III	Escala Weschler de Inteligência para adultos (3ª edição)

RESUMO

Paglioni VM. Efeito do treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2023.

Introdução: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das principais causas de sequelas e perda de produtividade de adultos jovens. Logo após a lesão, pode ocorrer a perda de conectividade entre as diferentes áreas do cérebro devido a agressão ao cérebro causado por força física externa, impactando a capacidade de funcionamento e cognitiva dos pacientes. A neuroplasticidade tem importante papel na recuperação neural, homeostase, reestabelecimento de novas sinapses, porém parece ser limitada. Técnicas de treino cognitivo e de estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) têm sido usadas como meio de favorecer e modular a neuroplasticidade cerebral em pessoas com déficits cognitivos e funcionais. Evidências sugerem que a ETCC concomitante ao treino cognitivo é eficaz para melhorar funções cognitivas em pacientes com doenças neurológicas. Porém, estudos em pessoas com TCE ainda são escassos, resultando em poucas opções de tratamentos para sequelas nesses pacientes.

Objetivo: Comparar o resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo). **Método:** Estudo de prova de conceito, clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. A amostra é composta por 34 pacientes adultos de ambos os sexos, a partir de seis meses após o TCE fechado e sem contraindicações à ETCC. Três grupos paralelos foram aleatoriamente alocados de acordo com o local e o tipo de estimulação: grupo 1 (CBT n=10, ETCC ativo sobre o cortex temporal bilateral), grupo 2 (CPFLE n=13 ETCC ativo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, e grupo 3 (n=11 ETCC placebo). Dez sessões de ETCC serão realizadas. A intensidade da corrente ativa foi de 2 mA por 20 minutos por sessão e o treino cognitivo *online* (foi concomitante à ETCC). A análise do desempenho durante as 10 sessões de treino cognitivo é medida pelo tempo de reação das respostas. **Resultados:** Do grupo ativo 1, (CTB) 7% dos participantes eram do gênero masculino e 3% do gênero feminino, com idade média de 28,6 anos, escolaridade média de 12,8 anos. Do grupo ativo 2, (CPFLE) 10% dos participantes eram do gênero masculino e 3% do gênero feminino, com idade média de 35,2 anos, escolaridade média de 12 anos. Do grupo 3 (placebo), 7% dos participantes eram do gênero masculino e 4% do gênero feminino, com idade média de 38 anos, escolaridade média de 13,5 anos. Em relação a classificação por tipo de trauma dos participantes do grupo placebo, n=6 (54,4%) tiveram LAD Moderado, n=1 (9%) LAD – Grave, n=3 (27,2%) tiveram TCE – Moderado (1 Hematoma Subdural Agudo, 1 Hematoma Subdural Crônico e 1 Hematoma Extradural Agudo) e n=1 (9%) TCE – Grave (1 Hematoma Extradural Agudo). Na avaliação neuropsicológica referente do índice de memória, analisando os resultados Z-score, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,14$, $p = 0,72$) e nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção). ($\beta_2 = -0,61$, $p = 0,89$) e na interação ($\beta_3 = 6,28$, $p = 0,29$). Na avaliação neuropsicológica referente ao índice de atenção, analisando os resultados Z-score nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,33$, $p = 0,78$) e nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 0,18$, $p = 0,69$) e na interação ($\beta_3 = 0,45$, $p = 0,79$). Na avaliação neuropsicológica referente do índice as funções executivas, analisando os resultados Z-score, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,44$, $p = 0,39$) e nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 0,33$, $p = 0,49$) e na interação ($\beta_3 = 0,32$, $p = 0,92$). Em relação aos resultados

relacionados ao treino cognitivo de memória concomitante a ETCC, referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas no treino de memória entre os 3 grupos ($\beta_1 = -0,24$, $p=0,45$). Quando o tempo médio das respostas foi analisado entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo, ($\beta_1 = 4,32$, $p<0,001$), observou-se efeito do nível da tarefa ($\beta_2 = -1,00$, $p=0,56$). Em relação aos resultados relacionados ao treino cognitivo de atenção concomitante a ETCC, referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas no treino de atenção entre os 3 grupos ($\beta_1 = 0,03$, $p=0,07$). Quando o tempo médio das respostas foi analisado entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo ($\beta_1 = -0,76$, $p=0,64$), observou-se efeito do nível da tarefa, ($\beta_2 = -1,31$, $p<0,001$). **Conclusão:** Não foi encontrado efeito significativo em relação a análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 e avaliação neuropsicológica 1 e 3 e entre os grupos 1, 2 e 3, os testes utilizados para análise do índice de memória episódica, não confirmando desta forma a hipótese principal. Registro do ensaio clínico no clinicaltrials.gov - (NCT04540783).

Palavras-chave: Traumatismos encefálicos. Memória. Memória episódica. Plasticidade neuronal. Reabilitação. Estimulação elétrica.

ABSTRACT

Paglioni VM. Effect of cognitive training during transcranial direct current stimulation on memory in patients with traumatic brain injury: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of sequelae and loss of productivity in young adults. Soon after the injury, there may be a loss of connectivity between the different areas of the brain due to aggression to the brain caused by an external physical force, impacting the functioning and cognitive capacity of patients. Neuroplasticity plays an important role in neural recovery, homeostasis, and re-establishment of new synapses, but it seems to be limited. Cognitive training techniques and direct current electrical stimulation (TDCES) have been used to promote and modulate brain neuroplasticity in people with cognitive and functional deficits. Evidence suggests that TDCES concomitant with cognitive training is effective in improving cognitive functions in patients with neurological diseases, but studies in people with TBI are still scarce, resulting in few treatment options for post-TBI sequelae. **Objective:** To compare the results of the memory index in neuropsychological evaluations 1 (pre-intervention), 2 (immediately after intervention) and 3 (3 months after the end of intervention) and between groups 1 (active CBT - CTB), 2 (active CPFDLE) and 3 (sham). **Results:** From active group 1, (CTB) 7% of participants were male and 3% were female, mean age 28.6 years, mean education 12.8 years. Of active group 2, (CPFDLE) 10% of the participants were male and 3% were female, mean age 35.2 years, mean education 12 years. In group 3 (sham), 7% of the participants were male and 4% were female, mean age 38 years, mean education 13.5 years. Regarding the trauma classification of the sham group participants, n=6 (54.4%) had moderate LAD, n=1 (9%) had severe LAD, n=3 (27.2%) had moderate TBI (1 acute subdural hematoma, 1 chronic subdural hematoma and 1 acute extradural hematoma) and n=1 (9%) had severe TBI (1 acute extradural hematoma). In the neuropsychological assessment referring to the memory index, analyzing the Z-score results, in neuropsychological assessments 1 (pre-intervention) and 2 (right after intervention) ($\beta_1 = -0.14$, $p = 0.72$) and in neuropsychological assessments 1 (pre-intervention) and 3 (after 3 months of the end of intervention). ($\beta_2 = -0.61$, $p = 0.89$) and in the interaction ($\beta_3 = 6.28$, $p = 0.29$). In the neuropsychological assessment referring to the attention index, analyzing the Z-score results in neuropsychological assessments 1 (pre-intervention) and 2 (right after intervention) ($\beta_1 = -0.33$, $p = 0.78$) and in neuropsychological assessments 1 (pre-intervention) and 3 (after 3 months of the end of intervention) ($\beta_2 = 0.18$, $p = 0.69$) and in the interaction ($\beta_3 = 0.45$, $p = 0.79$). In the neuropsychological evaluation referring to the executive functions index, analyzing the Z-score results, in neuropsychological evaluations 1 (pre-intervention) and 2 (right after intervention) ($\beta_1 = -0.44$, $p = 0.39$) and in neuropsychological evaluations 1 (pre-intervention) and 3 (after 3 months from the end of intervention) ($\beta_2 = 0.33$, $p = 0.49$) and in the interaction ($\beta_3 = 0.32$, $p = 0.92$). Regarding the results related to cognitive memory training concomitant to TDCES, regarding the mean reaction time of the participants throughout the tasks in the memory training among the 3 groups ($\beta_1 = -0.24$, $p = 0.45$). When the mean response time was analyzed between the active versus placebo TDCES groups, ($\beta_1 = 4.32$, $p < 0.001$), an effect of task level was observed ($\beta_2 = -1.00$, $p = 0.56$). Regarding the results related to the cognitive attention training concomitant to TDCES, regarding the mean reaction time of the participants throughout the tasks in the attention training among the 3 groups ($\beta_1 = 0.03$, $p = 0.07$). When the mean response time was analyzed between the active versus placebo CSTT groups ($\beta_1 = -0.76$, $p = 0.64$), an effect of task level was observed, ($\beta_2 = -1.31$, $p < 0.001$). **Conclusion:** No significant effect was found regarding cognitive analysis between neuropsychological assessment 1 and 2 and

neuropsychological assessment 1 and 3 and between groups 1, 2 and 3, the tests used for analysis of the episodic memory index, thus not confirming the main hypothesis. Clinical trial registration at clinicaltrials.gov - (NCT04540783).

Keywords: Brain injury. Memory. Episodic memory. Neuronal plasticity. Rehabilitation. Electrical stimulation.

1. INTRODUÇÃO

O traumatismo craniocéfálico (TCE) é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade no mundo¹, podendo ocasionar um impacto negativo na vida dos pacientes com TCE e seus familiares. As principais prevalências sobre as causas do TCE são acidentes automobilísticos e quedas², sendo a maior parte da população atingida idosos e adultos³.

O TCE é caracterizado de uma forma heterogênea, por isso as classificações do TCE são relevantes, pois buscam padronizar o registro de informações, a fim de nortear fatores prognósticos e auxiliar na melhor estratégia terapêutica para cada caso⁴.

O grau de intensidade do TCE pode ser classificado em leve, moderado e grave⁵. Tais acometimentos podem acarretar em alterações cerebrais que podem acometer déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional)⁶.

Em relação à natureza física, há uma diferenciação entre as lesões focais e as lesões difusas, pois estas não apresentam dano estrutural macroscópico, estão associadas à disfunção difusa do encéfalo,^{7, 8} e são representadas por lesão axonal difusa, lesão cerebral hipóxia, tumefação cerebral difusa e lesão vascular cerebral múltipla⁹.

O TCE pode ser definido como qualquer lesão causada por trauma externo, apresentando como uma das consequências o comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou vasos^{10,11,12}. As alterações cerebrais podem resultar em déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional)^{13, 14, 15, 16, 17}, tornando-se o TCE uma das causas mais comuns de incapacidade laborativa em adultos. Dentre as alterações cognitivas, a velocidade de processamento, memória de curto e longo prazo, função executiva e atenção são as funções que mais evidenciam comprometimento necessitando de reabilitação¹⁸.

Os déficits na memória são inespecíficos e podem envolver tanto a codificação quanto a recuperação de informação verbal e visual, prejudicando a funcionalidade dos pacientes após o trauma¹⁹. As mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente após lesões moderadas e graves^{19, 20}. As alterações cerebrais podem ocasionar déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional).

O comprometimento da memória episódica é uma das sequelas mais evidentes após o TCE²¹. Esses déficits na memória não são específicos e podem abranger tanto a codificação quanto a recuperação de informação verbal e visual, prejudicando a funcionalidade dos pacientes após o trauma²⁰.

Outras alterações nas funções cognitivas como as funções executivas, que podem incluir a velocidade de processamento e processos atencionais, também podem ser evidenciadas em pacientes com TCE⁹.

A neuroplasticidade no desenvolvimento neural tem uma contribuição significativa na recuperação após a lesão²⁰. Assim sendo, identificar novas possibilidades terapêuticas que auxiliem a estimulação neural podem ser fundamentais para auxiliar na recuperação e no tratamento de pacientes com TCE²².

Diante deste contexto, a neuroestimulação destaca-se como uma modalidade de tratamento em expansão. Atualmente, a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua tem como proposta facilitar a reorganização estrutural das redes neurais²². Por isso, existe a possibilidade de que esta modalidade terapêutica possa contribuir para a melhora de pacientes com TCE²³, melhorando o quadro clínico do paciente para além da reabilitação convencional.

A estimulação por corrente contínua (ETCC) é uma técnica segura estudada em várias doenças, inclusive no TCE²⁴. Sua técnica envolve a aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (1 a 2 mA), utilizando frequentemente dois eletrodos colocados sobre a cabeça para modular a atividade cortical²⁵. A ETCC tem como proposta facilitar os potenciais de membrana de repouso neuronal, aumentando desta forma a probabilidade de despolarização e aumento da excitabilidade cortical, ou de hiperpolarização e diminuição da excitabilidade cortical^{25, 26}.

Portanto, de acordo com o tipo de alocação dos eletrodos, a ETCC pode estimular diferentes redes cerebrais²⁶, incluindo as que envolvem cognição e atividade motora²⁷.

Uma outra técnica de reabilitação que também pode ser utilizada para auxiliar na neuroplasticidade para pacientes com TCE é a reabilitação computadorizada através do treino cognitivo a fim de auxiliar na reabilitação da memória e atenção em pacientes com TCE²⁸.

As técnicas de treino cognitivo potencializam o fenômeno neuroplástico²⁹ podendo envolver a criação espontânea de novas conexões, porém tendem a desaparecer com o tempo se não forem suficientemente trabalhadas. Dado isso, o treino cognitivo pode ser um grande facilitador no fortalecimento das conexões criadas na atividade espontânea do paciente, normalmente atrelada a uma estimulação externa^{30, 31}.

Evidências sugerem que a ETCC concomitante ao treino cognitivo é eficaz para melhorar funções cognitivas em pacientes com doenças neurológicas^{32, 33}; entretanto, estudos em pessoas com TCE ainda são escassos, resultando em poucas opções de tratamentos para sequelas pós TCE.

Nesse contexto, este estudo visa avaliar a eficácia da estimulação associada ao treino cognitivo para pacientes com TCE ³⁴, comparando o resultado do índice de memória, atenção e função executiva. O índice de memória foi escolhido como o principal objetivo do estudo em decorrência dos achados na literatura sobre a memória ser uma das principais queixas cognitivas em pacientes com TCE ³⁵. Para esse fim, dois grupos de pacientes com TCE crônico moderado e grave foram randomizados em dois grupos. Grupo 1. Pacientes submetidos à ETCC anódica concomitante ao treino cognitivo *online*, e Grupo 2. Pacientes submetidos à ETCC placebo concomitante ao treino cognitivo *online*.

1.1 Hipóteses

Diante disso, hipotetiza-se que tanto a ETCC na região CTB quanto CPFLE, juntamente com a reabilitação cognitiva *online*, podem favorecer:

H0: Não haverá diferenças entre os grupos que receberam ETCC ativa (grupos 1 e 2) ou placebo (grupo 3), no resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas (1, 2 e 3).

H1: Haverá pelo menos uma diferença entre os grupos que receberam ETCC ativa (grupos 1 e 2) ou placebo (grupo 3), no resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas (1, 2 e 3).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Comparar o resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo).

2.2 Objetivos Secundários

Comparar o resultado do índice de atenção nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo).

Comparar o resultado do índice de funções executivas nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo).

Analisar o desempenho dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante 05 sessões de treino cognitivo de memória concomitante a ETCC.

Analisar o desempenho dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante 05 sessões de treino cognitivo de atenção concomitante a ETCC.

Analisar a segurança e tolerabilidade da aplicação da ETCC em pacientes com TCE.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia

O levantamento epidemiológico do Departamento de Emergência dos Estados Unidos apresentou, em 2010, 2,5 milhões de internações decorrentes do TCE². Na Europa, a incidência de TCE é de 262 por 100 mil habitantes por ano¹¹. No Brasil os dados epidemiológicos evidenciam um aumento progressivo anual da taxa de acidentes resultando em TCE cuja prevalência é de adultos jovens do sexo masculino.

O TCE pode ser considerado como uma das principais causas de mortalidade e sequelas neurológicas entre os indivíduos jovens³⁶. No Estado de São Paulo, foram constatados 57 mil óbitos decorrentes de TCE³⁶. Em 2017, 78,7% dos pacientes com TCE eram do sexo masculino, com uma média de idade de 51 anos, com maior incidência de 31 a 50 anos (38,4%)³⁷. Um estudo retrospectivo do hospital da rede SUS no Distrito Federal de 2015 mostrou um panorama semelhante ao de São Paulo, com a média de idade de 38 anos 40, sendo 84% do sexo masculino. O principal mecanismo de trauma foi o acidente motociclístico, 19% seguido dos atropelamentos, com 18% dos casos de TCE. A taxa de mortalidade na UTI foi de 25%. Tais dados evidenciam que pacientes com TCE apresentam alto índice de internação hospitalar prolongada e altas taxas de mortalidade³⁸.

3.2 Características fisiológicas e neuropsicológicas no TCE

3.2.1 Características Fisiológicas após TCE

O TCE pode ser definido por qualquer lesão acometida por um trauma externo, como por exemplo um golpe violento na cabeça, tendo como consequência lesões anatômicas do crânio, que podem ser fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou vasos sanguíneos. Essas lesões podem ser denominadas como fraturas do crânio, lesões focais, lesões difusas, lesões penetrantes e lesões por explosão³⁹.

O TCE pode ser classificado em três tipos: leve, moderado e grave de acordo com a Escala de Coma de Glasgow, que é utilizada para avaliar estado neurológico do pacientes por meio do nível de consciência do paciente⁵. O grau de TCE está associado a alterações cerebrais que podem acarretar déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional)^{40, 41, 42}.

Em relação à natureza física e patológica do TCE fechado, há uma diferenciação entre as lesões focais e as lesões difusas. As lesões difusas não apresentam dano estrutural macroscópico e abrangem cerca de 40% de pacientes com TCE grave^{39, 8}. As lesões difusas são um tipo de TCE fechado. Elas acometem o cérebro como um todo e geralmente decorrem de forças cinéticas que levam à rotação do encéfalo dentro da caixa craniana através de um mecanismo de aceleração e desaceleração (ou inercial), provocando uma lesão extensa nos tratos de substância branca⁴³. A lesão inercial que resulta em lesão axonal difusa pode ser caracterizada como translacional, rotacional ou angular^{44, 45}. Essa tração cerebral pode causar a ruptura de axônios e vasos em várias regiões do cérebro, como por exemplo, nos tratos longos, transição córtico-subcortical, regiões dorsolaterais do tronco encefálico, corpo caloso, hipocampo e no cerebelo^{46, 47, 48}.

Dentre as áreas que podem ser afetadas na lesão difusa, o hipocampo e o córtex pré-frontal desempenham papel importante na memória episódica, que é descrita como uma memória declarativa que retém a informação⁴⁹. O hipocampo é responsável pela organização dessas memórias experimentadas características da memória episódica⁴⁹.

3.2.2 Aspectos neuropsicológicos (memória, atenção e função executiva) após TCE

Em pessoas que sofreram TCE moderado e grave, a incidência de sequelas pode abranger uma vasta gama de déficits cognitivos e alterações comportamentais devido a lesões axonais difusas⁷. Tais déficits podem impactar a memória e a atenção, principalmente porque as regiões cerebrais envolvidas no TCE (o hipocampo e o córtex) são circuitos fisiológicos envolvidos diretamente na memória e na atenção, e estes estão frequentemente danificados após o TCE⁵⁰.

Estes déficits podem abranger déficit da memória no funcionamento executivo, rebaixamento atencional, prejuízo de aprendizagem, rebaixamento na qualidade de vida dificultando o planejamento de sua rotina, rebaixamento da autoconfiança, senso ético e autocrítico. Oscilação de humor, instabilidades emocionais de irritabilidade, agressividade^{51, 20, 52}, tais alterações ocorrem em aproximadamente em 50% a 75% dos indivíduos que sofreram TCE^{53, 54}.

Os aspectos neuropsicológicos no TCE estão associados à gravidade do trauma e ao tipo de lesão sofrida (axonal difusa ou focal)⁴⁴. Fatores como idade, eventos pré-mórbidos, capacidades cognitivas prévias, nível de inteligência geral e rendimento acadêmico podem influenciar as alterações neuropsicológicas^{55, 56, 6}.

Tais sintomas podem surgir de maneira transitória podendo variar de acordo com a gravidade do trauma, influenciando a duração e sequelas do problema^{6, 20}.

Em pacientes com TCE moderado e grave, observa-se comprometimentos variados sendo quase impossível estabelecer um padrão unificado desses prejuízos^{55, 6, 21, 57, 58}. Por esse fato, a avaliação neuropsicológica pós TCE é um instrumento muito importante para identificar as consequências cognitivas após TCE.

3.3 Neuroplasticidade

No TCE moderado e grave, a neuroplasticidade tem importante papel para o desenvolvimento neural, homeostase e processo dinâmico para a recuperação após a lesão⁵⁹, proporcionando a adaptação e reorganização como forma de compensação da função danificada sequelada após o trauma⁶⁰.

Estudos em animais mostraram evidências de proliferação de oligodendrogeneses relacionadas à remielinização em axônios que permaneceram intactos após a lesão⁶¹.

Estudos mostraram a importância da memória no processo de aprendizagem e no intermédio da consolidação de novas informações^{62, 63, 64}. A região do CPFDL está relacionada a tarefas que envolvem a memória operacional, o processamento atencional e o funcionamento executivo. Já o córtex temporal é reconhecidamente importante no processo de memória episódica, visto que a região temporal medial e hipocampal têm papel fundamental na aquisição de novas memórias (ou seja, na memória episódica)⁶⁵. Estudos animais mostraram que a região hipocampal é considerada como a estrutura mais susceptível à neuroplasticidade devido seu alto potencial de formação de novas sinapses^{66, 67}.

Estudo em humano sugere que a aquisição de novas competências de memória está correlacionada à quantidade de treino realizado para aprender. Eles delinearam que a aprendizagem de novas competências é associada à neuroplasticidade cerebral, pois após vários tipos de treino, estes geraram mudanças estruturais cerebrais em longo prazo⁶⁸. A neuroplasticidade realizada por meio do treino de memória verbal foi capaz de alterar a densidade da matéria cinzenta e branca cerebral, a espessura cortical do tálamo, hipocampo e regiões orbitofrontais⁶⁸. Após o ensino pós-treino, o estudo evidenciou uma correlação significativa com o giro angular esquerdo, aumento da ínsula, área motora suplementar, áreas frontais mediais, e aumento da espessura cortical no lobo temporal direito e regiões caudais do cérebro⁶⁸.

Nos três meses subsequentes à lesão, remielinização e neuroplasticidade são as alterações mais proeminentes no cérebro⁶⁹. Na fase aguda e subaguda é que existe o maior potencial para a modificação de redes neurais que levam à formação de novas conexões⁶⁹. Além do mais, a reorganização cortical desempenha importante papel na determinação de déficits neurológicos⁶⁹.

Existem duas técnicas neuroplásticas⁷⁰ que proporcionam melhor desempenho cognitivo de pacientes com TCE: 1) método compensatório – consiste na adaptação do paciente a situação, de acordo com suas possibilidades e seu potencial; 2) método estimulatório – refere-se à reconstrução da função perdida²⁹. As técnicas de treino cognitivo são consideradas métodos que potencializam o fenômeno neuroplástico, que pode estar envolvido em duas etapas: 1) criação espontânea de novas conexões, nas quais são fracas e tendem a desaparecer com o tempo, a não ser que sejam suficientemente trabalhadas; 2) o fortalecimento das conexões criadas na atividade espontânea do paciente, normalmente atrelada a uma estimulação externa²⁹. A técnica de treino cognitivo envolve a realização de treinamento de memória e atenção. Em uma revisão sistemática, 23 estudos relatam melhoras significativas na atenção e na função executiva dos pacientes com TCE⁷¹.

Entretanto, a escassez de dados na literatura acerca dos benefícios do treino cognitivo é um enorme campo de investigação, principalmente porque a implementação de programas de reabilitação disponíveis são lentos, pouco efetivos e os resultados clínicos são contraditórios^{29,70}.

3.4 Evidência da melhora cognitiva após treino cognitivo computadorizado

Conforme mencionado no tópico anterior, o treino cognitivo consiste em uma técnica neuroplástica estimulatória, pois a aquisição de novas competências está relacionada à quantidade de repetição para a propensão de aprender⁶⁸. Essa competência para a aprendizagem está associada à neuroplasticidade cerebral em adultos e as mudanças estruturais em longo prazo estão baseadas em fatores como: a quantidade de prática, a duração da prática e o desempenho⁶⁸.

Em população saudável existem evidências de que treino cognitivo auxilia na plasticidade cerebral principalmente em adultos idosos melhorando a capacidade de memória e atenção. Um estudo que aplicou treino cognitivo em mulheres idosas saudáveis evidenciou melhora na memória verbal e visuoespacial⁷². Outro estudo analisou a o benefício do treino cognitivo para a memória episódica e atenção em idosos saudáveis, demonstrando que após seis meses a melhora na memória semântica foi mantida⁷³.

Dentre as diversas técnicas de administração do treino e reabilitação cognitivos, o método computadorizado é vantajoso por uma série de motivos: 1) o computador é capaz de controlar o tempo de apresentação dos estímulos e padronizá-las para todos os participantes do estudo; 2) registra de maneira acurada as respostas dos participantes; 3) os estímulos apresentados pelo computador são mais coloridos e brilhantes do que tarefas em papel, ajudando a manter o foco atencional do participante na tarefa; 4) é possível montar uma série de tarefas de acordo com a capacidade do participante; 5) o computador envia *feedbacks* imediatamente à resposta do participante, modelando o seu comportamento frente à tarefa; 6) os participantes podem considerar realizar o treinamento com o computador uma novidade desafiadora, aumentando sua motivação e engajamento na tarefa.

Para fins didáticos, serão descritas algumas técnicas de estimulação neuroplástica realizadas por treino cognitivo computadorizado.

Tam et al.⁷⁴ analisaram 4 tipos diferentes de treinamento de memória computadorizado (*personalizado*, na qual são apresentados estímulos relacionados com o dia a dia e rotina do participante; *apresentação visual*, com apresentação de estímulos coloridos e brilhantes; *feedback*, cujas respostas são dadas instantaneamente à escolha do participante; *em seu ritmo*, técnica na qual permite ao participante escolher o nível do treinamento). Os autores verificaram melhora em todos os grupos, porém sem diferenças entre as modalidades.

Li et al.⁷⁵ utilizaram oito programas de atenção e memória retirados de *Parrot Software* e evidenciaram melhorias nos resultados dos testes neuropsicológicos padronizados após o

treino em computador. Middleton et al.⁷⁶ analisaram dois programas de treino computadorizada para atenção e memória cuja programação abrangeu o raciocínio e pensamento lógico. Eles constataram que os dois grupos demonstraram melhora após a intervenção através dos resultados da avaliação neuropsicológica de atenção, memória e raciocínio.

Fernandez et al.⁷⁷ testaram o programa *RehaCom*, que contém vários módulos de treino cognitivo computacional que aumenta o grau de dificuldade a medida em que os participantes realizam as atividades com sucesso. Após intervenção, o desempenho dos participantes melhorou significativamente nos subtestes da Escala de Memória Wechsler⁷⁸.

Em pessoas com sequelas decorrentes do TCE, as evidências de melhora cognitiva com treino computadorizado mostraram que o treino cognitivo pode ter um resultado benéfico sobre a memória dos pacientes e auxiliam na melhoria de qualidade de vida diária.

Lebowitz⁷⁹ sugere que a reabilitação através do treino cognitivo pode ter um impacto benéfico sobre os domínios e a função diária de pacientes com TCE. TCE de leve a grave. Eles utilizaram o *Brain Plasticity-based Cognitive Training* (BPCT) em casa (40 min/dia; 5 dias/semana; 6 semanas).

Vas⁸⁰ relatou que após intervenção do treino cognitivo, houve melhora nos processos neuropsicológicos como atenção, inibição, memória de trabalho e melhora na função diária, diminuição do estresse e depressão e aumento do fluxo sanguíneo em adultos com TCE. Utilizaram o Memory Advanced Reasoning Training (SMART) x Brain Health Workshop (BHW) – (2 dias/semana; 8 semanas).

Zickefoose et al.⁸¹ analisaram pacientes com TCE grave e evidenciaram melhora significativa em ambas intervenções. Na *Attention Processing Training 3* (APT-3) e *Lumosity Brain Games* – 1 sessão/dia; 8 semanas (4 semanas com APT-3 e 4 semanas com *Lumosity*).

Samuelsson²⁸ realizou estudo utilizando o Cogmed em pacientes com lesão cerebral. Neste estudo houve evidência de melhora da capacidade verbal e visual e da memória de trabalho. Além disso, os pacientes relataram maior qualidade de vida e melhora da saúde percebida.

Outro estudo analisou a reabilitação cognitiva computadorizada para pacientes com TCE. A proposta foi investigar se houve melhora após o treino cognitivo os processos atencionais, integração espacial, memória e resolução de problemas⁷⁶. Os resultados evidenciaram que houve melhoras significativas nas medidas de atenção, memória e funcionamento executivo⁷⁶.

3.5 Evidência da melhora cognitiva após estimulação cerebral não invasiva

Além da reabilitação e treino cognitivo, que estimula as estratégias compensatórias dos pacientes, a estimulação cerebral não-invasiva (ECNI) tem sido usada como meio proporcionar aumento da plasticidade cerebral por meio da fortalecimento e surgimento de novas sinapses⁸².

A ECNI consiste numa técnica que induz mudanças na atividade encefálica em uma região específica e cujo resultado final é a mudança transitória da excitabilidade cortical, através do processo excitatório ou inibitório⁸³. A ECNI possui a capacidade de modular as sinapses neuronais e a neurotransmissão aumentando a comunicação entre os neurônios, além de modificar as conexões neuronais⁸⁴.

A estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de ECNI que envolve a aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (entre 1 e 2 mA) por dois ou mais eletrodos alocados sobre o escalpo a fim de modular a atividade cortical. Os efeitos da ETCC envolvem a indução da despolarização (por meio da estimulação anódica) ou a hiperpolarização (estimulação catódica) através de mudanças do estado de repouso da membrana celular⁸⁵. Diferentemente da estimulação magnética transcraniana (EMT), a ETCC não induz despolarização em neurônios. Ela se baseia na alteração do potencial de repouso da membrana neuronal para induzir alterações da excitabilidade cortical. Para isso são utilizados dois eletrodos: o eletrodo anódico induz a despolarização da membrana neuronal, proporcionando a facilitação do disparo neuronal; já o eletrodo catódico realiza o efeito contrário tendo a função de hiperpolarização da membrana neuronal. Desse modo, a função modulatória está na excitabilidade do córtex cerebral de maneira focal⁸⁶. Essas observações são baseadas em respostas envolvendo o sistema motor²⁶.

As evidências iniciais dos efeitos da ETCC surgiram em estudos sobre depressão, com estes experimentos a técnica foi revisada e teve comprovação da sua função modulatória na excitabilidade do córtex cerebral²³.

Em pacientes com TCE, estudos mostraram que as sessões repetitivas da ETCC apresentam uma melhora de consciência e cognição nos pacientes e evidenciam que a estimulação no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDLE) esquerdo está relacionado com melhora da atenção, memória e processo verbal, funções executivas, memória operacional^{87, 88}
89,90, 91, 92, 93, 86

Todavia, tais resultados publicados até o momento são insuficientes para avaliar se o uso terapêutico da ETCC é efetivo para pacientes com TCE. Logo, ainda não está bem

estabelecido que a ETCC como técnica isolada pode melhorar a cognição em pacientes com TCE. Sendo assim, diferentes locais podem ser escolhidos para a colocação dos eletrodos para a ETCC.

Por outro lado, poucos estudos analisaram a estimulação na região temporal visando melhora do desempenho em tarefas de memória. Boggio et al.⁹⁴ verificaram aumento de falsas memórias após estimulação anodal no lobo temporal esquerdo em jovens saudáveis. Em pacientes com doença de Alzheimer, os autores mostraram melhora cognitiva após a ETCC tanto na região temporal quanto CPFDL quando comparado a estimulação placebo⁹⁴. A estimulação cortical temporal bilateral (CTB) por ETCC tem sido utilizada em alguns estudos que visam melhorar o desempenho da memória, especialmente em pacientes com doença de Alzheimer e acidente vascular cerebral. Porém não há publicações que analisam esta terapêutica em pacientes com TCE^{94, 95, 86}.

3.6 Técnicas neuroplásticas concomitantes: ETCC e Treino cognitivo

Em revisão bibliográfica recente, nosso grupo de pesquisa em neuromodulação mostrou que apenas alguns estudos realizaram intervenção ETCC em pacientes com TCE⁹⁶. Dentre os estudos, apenas dois tiveram como objetivo avaliar os efeitos da ETCC e do treino cognitivo nesses pacientes.

Os resultados que utilizaram apenas a ETCC em TCE demonstram que a estimulação anódica sobre o córtex motor aumenta a velocidade de aprendizado implícito de uma sequência motora ou de uma tarefa de coordenação visuomotora⁹⁷. Outros estudos evidenciaram uma melhora da memória operacional, mas perduraram apenas poucas horas após a estimulação^{98,99}.

Em relação aos estudos que utilizaram ETCC com o treino cognitivo em pacientes com TCE, o estudo piloto com estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e treino de memória e atenção encontraram resultados após a intervenção no grupo experimental que apresentou maior tamanho de efeito, mas sem diferença significativa entre os grupos¹⁰⁰. Sacco et al.²⁴ avaliaram os efeitos da ETCC também sobre o CPFDL e do treino de memória e atenção *offline* em pacientes com TCE e verificaram melhora no tempo de reação no treino cognitivo, porém não houve diferença significativa entre os grupos após a intervenção. O quadro 1 apresenta estudos que utilizaram ETCC em pacientes com TCE.

Quadro 1 – Parâmetros dos estudos que utilizaram ETCC em pacientes com TCE

Autor, ano	Desenho do estudo	N	Local dos eletrodos	Terapias combinadas à ETCC	Parâmetros de estimulação	Número de sessões	Medida de resultado	Resultados
Angelakis et al, 2014(101)	Caso serial	10	anodo: CPFDL esquerdo ou córtex sensório-motor primário (C3 or F3); catodo: região orbitofrontal direita (aprox. FP2)	nenhuma	sessões diárias: semana 1 – 20min ETCC placebo; semana 2 – 20min de ETCC 1mA; semana 3 - 20min de ETCC 2mA	3 semanas (15 sessões)	CRS-R)	Resultados controversos entre os pacientes. alguns pacientes apresentaram melhora do quadro até 2 semanas após as sessões de estimulação, porém para outros pacientes a ETCC não apresentou qualquer efeito.

Continua

Kang et al, 2012 (102)	estudo duplo-cego, cruzado	9	anodo: CPFDL (F3); catodo: região orbitofrontal diterita (aprox. FP2)	nenhuma	estimulação ativa: 2 mA for 20 min ou estimulação placebo: 2 mA for 1 min; separados por pelo menos 48 h (em ordem aleatória)	1 sessão	Tempo de reação	Tendência ao menor tempo de tempo de reação comparado ao basal na ETCC ativa, mas não placebo
Lesniak et al, 2013 (102)	estudo piloto, duplo cego, grupos paralelos	26	anodo: CPFDL (F3); catodo: região orbitofrontal diterita (aprox. FP2)	Treino cognitivo offline	ETCC ativa: 10 min; 1 mA; ou ETCC placebo: 25 segs., 1 mA	3 semanas (15 sessões)	memória episódica, memória operacional e atenção	Após a intervenção o grupo experimental apresentou maior tamanho de efeito, mas sem diferença significativa entre os grupos
Middleton et al 2014 (102)	estudo piloto	5	estimulação bilateral C3 e C4, com estimulação anódica sobre córtex motor ipsilateral	Fisioterapia	1.5 mA por 15 min	24 sessões	Habilidade motora: Fugl-Meyer, Purdue Pegboard, Box and Block, Stroke Impact Scale-16	Efeitos positivos após intervenção por até 6 meses
Naro et al. 2015 (103)	Estudo cruzado	45	anodo: bilateral Fp1 e Fp2 córtex orbital; catodo: Cz	nenhum	1.0 mA por 10 minutos	1 sessão	JFK CRS-R, potencial evocado motor e tempo de latência	Alteração do potencial evocado motor após ETCC ativa no grupo controle e experimental.
Thibaut et al 2014 (104)	duplo-cego, cruzado	30	anodo: CPFDL (F3); catodo: região orbitofrontal diterita (aprox. FP2)	nenhuma	ETCC anodal (20 min, 2 mA), placebo (5 segs., 2 mA), testados em ordem aleatória em 2 sessões com intervalo de 48 horas.	1 sessão	CRS-R GOSe	Resultados positivos para pacientes em EMC após ETCC ativo
Sacco et al., 2016 (105)	duplo-cego, cruzado	32	anodo: CPFDL (F3); catodo: região orbitofrontal diterita (aprox. FP2)	Treino cognitivo	2.0 mA por 20 minutos	2x/ dia por 5 dias	TEA, BDI-II, RBANS, AES	Não houve diferença entre os grupos

Continua

Conclusão

Quadro 1 – Parâmetros dos estudos que utilizaram ETCC em pacientes com TCE

Ulam et al 2015 (106)	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	26	anodo: CPFDL (F3); catodo: região orbitofrontal iditerita (aprox. FP2)	nenhuma	ETCC anodal (20 min, 1 mA), e ETCC placebo (30 seg, 1 mA)	10 sessões	EEG avaliação neuropsicológica	Redução de teta no grupo ativo na primeira sessão. Redução de delta e aumento em alfa após a ETCC ativa. Sem alterações no grupo controle. Correlação na diminuição de delta e melhora em testes no grupo ativo.
Rushby et al 2020 (107)	Mono-cego, randomizado, cruzado	30	Anodo: córtex parietal inferior esquerdo (P3), cátodo: córtex parietal inferior direito (P4)	tarefas de memória de trabalho (N-back)	ETCC anodal (20 min, 1 mA), e ETCC placebo (30 seg, 1 mA)	1 sessão	HADS (depressão e ansiedade) POMS (Vigor, fadiga e depressão) avaliação neuropsicológica	A ETCC não apresentou melhoras na precisão das tarefas de memória de trabalho. Houve um pequeno aumento na variabilidade e no tempo de reação com o ETCC estava relacionado com a diminuição da excitação ativada por tarefa. Globalmente, este estudo não produziu qualquer prova de que uma única sessão de ETCC possa facilitar a memória de trabalho para pessoas com TBI.

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022. AES – Escala de Evolução de Apatia; BDI-II – Inventário de depressão de Beck (2ª ed); CPFDL – córtex pré-frontal dorsolateral CRS-R - Coma Recovery Scale-Revised; ETCC estimulação transcraniana por corrente contínua; EMC – estado mínimo de consciência, GOSe – Glasgow Outcome Scale extended, RBANS – Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status ; TEA – Teste de Exame Atencional; HADS - Escala de Ansiedade e Depressão; POMS – Perfil do Estado de Humor.

Estudos em pacientes com TCE mostraram que os efeitos induzidos pela ETCC são mais sensíveis quando aplicados durante a execução de uma tarefa (*online*), a definição de treino *online* pode ser caracterizada como a realização da atividade computadorizada concomitante a outro estímulo, visto que determinado grupo de neurônios de uma circuitaria é modulado pela tarefa ou pela rede relacionada à tarefa específica^{100, 108}. Outros estudos mostraram benefícios do treino *offline* (antes ou após a ETCC)^{109, 110}. Um comparou os efeitos do treino *online* e *offline* com ETCC e verificaram que o treino simultâneo à estimulação propiciou melhores resultados em idosos saudáveis¹¹¹.

Alguns estudos foram desenhados a fim de se realizar a prova de conceito do uso da ETCC em situações experimentais^{112,113,114}. Esses verificaram melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia utilizando 10 sessões de EETC (2mA por 20 minutos)¹¹³, melhora na memória operacional em pacientes com esquizofrenia, cuja intervenção consistia em 20 sessões de ETCC (1 mA por 20 minutos) com treino cognitivo *online*¹⁰⁹. A busca na literatura demonstrou que os resultados tanto da ETCC quanto do treino cognitivo em pacientes com TCE ainda são pouco definidos e, até o momento, nenhum estudo de prova de conceito foi realizado para esse fim.

Apesar dessas evidências de que a ETCC, juntamente com o treino cognitivo *online*, aumenta a transmissão e a força da rede neural durante a tarefa quando aplicada estimulação anódica^{108, 94,115}, ainda são escassos os estudos que aplicaram essa metodologia em pacientes com TCE. Assim, o presente estudo visa avaliar a eficácia da associação da ETCC e duas modalidades do treino cognitivo em pacientes com TCE fechado.

4. MÉTODO

Estudo de prova de conceito seguindo os procedimentos metodológicos propostos para ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com grupos paralelos^{112, 116, 117}.

Foi realizado um estudo-piloto com n=4 participantes. Ficou provada a viabilidade do método e um tamanho de efeito moderado. O estudo-piloto foi realizado em 2018 e validou o protocolo do estudo. O recrutamento teve início em junho de 2019, a coleta de dados foi interrompida devido à pandemia Covid-19 em março de 2020, as atividades foram retornadas em junho de 2021, o término da coleta de dados foi em outubro de 2022.

Uma lista gerada pelo computador proveu à randomização dos pacientes em blocos de 3 ou 6 pacientes. A sequência de randomização proverá a alocação 1:1:1 de n=36 pacientes nos grupos: n=12 ativo (CTB), n=12 ativo (CDLPFE) ou n=12 placebo (amostra baseada em estudos de prova de conceito (109) (112) (113). A lista de randomização e a alocação cega por envelopes opacos garante o duplo-cegamento do estudo, na qual tanto o avaliador quanto o paciente estarão cegos quanto ao tipo de estimulação recebida. A lista de randomização ficou mantida no escritório da coordenação de investigação do HC-FMUSP, em uma gaveta trancada. Antes de cada sessão de estimulação, o investigador responsável pela estimulação recebe um código que permite ao dispositivo da ETCC (*NeuroConn*) fornecer 20min de estimulação ativa ou placebo. Este procedimento cego e metodológico é semelhante ao racional de estudos anteriores^{85, 106}.

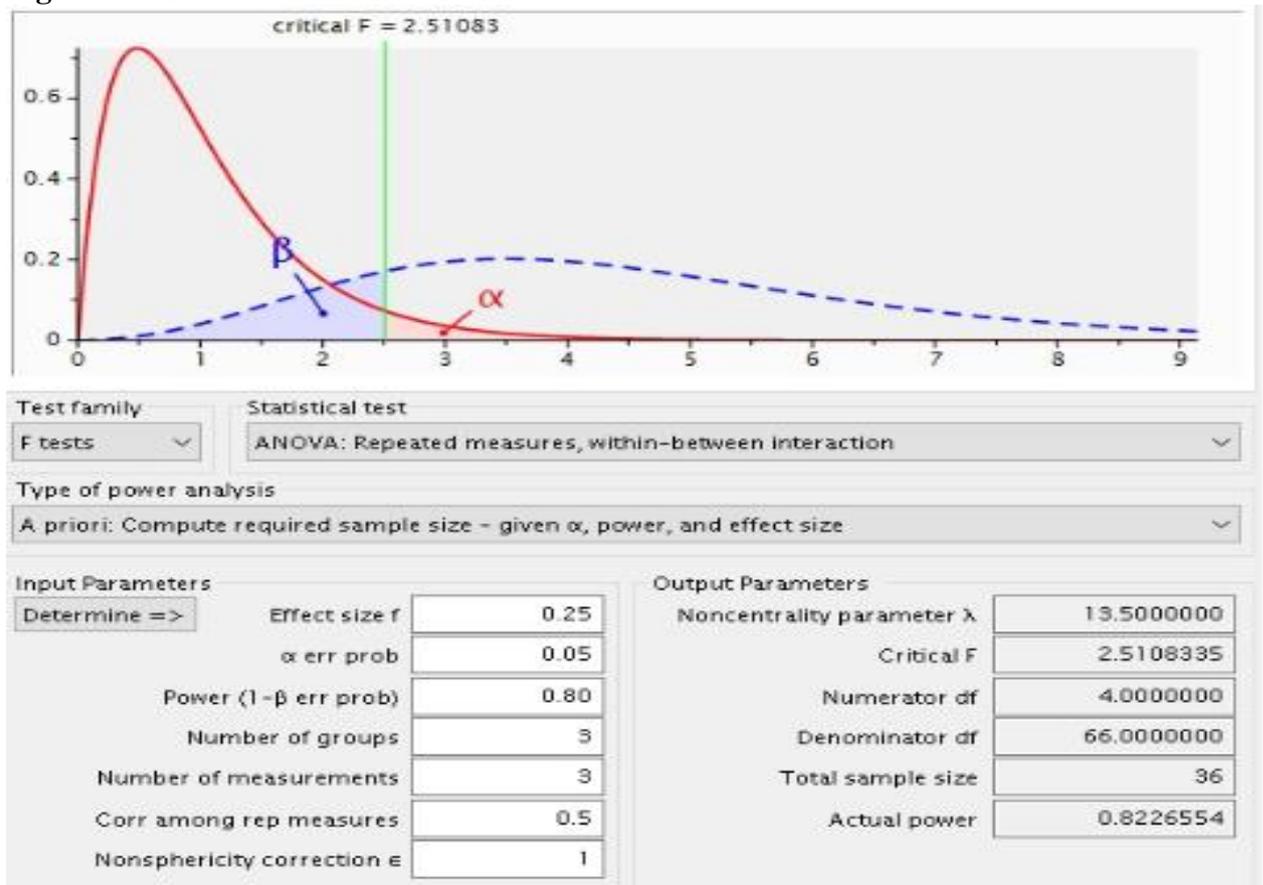
O investigador responsável não será cego a fim de garantir a alocação do paciente na lista de randomização, o investigador responsável pela aplicação da ETCC será cego e utilizará um código para realizar a estimulação. Para garantir a segurança da estimulação, em todas as sessões foram coletados os efeitos adversos durante e após a estimulação. Todos os pacientes realizaram o treino cognitivo de memória e atenção, durante a ETCC, independentemente se a estimulação foi ativa (grupo 1 ou 2) ou placebo (grupo 3).

Os pacientes passarão pela triagem para verificar a possibilidade de inclusão no estudo (ver critérios de inclusão/ exclusão). Após a avaliação neuropsicológica 1 (pré-intervenção) (Anexo 1 e 2), os pacientes foram aleatorizados e alocados para os grupos de estimulação (grupo 1 – CTB; grupo 2 – CPFDLE; ou grupo 3 – estimulação placebo). Foram realizadas 10 sessões durante 2 semanas (excluindo sábados e domingos) de 20 minutos de ETCC com treinamento cognitivo *online*, conforme sugerido por estudos anteriores^{106, 115, 118}.

4.1 Cálculo amostral

Tendo em vista a semelhança deste estudo com o conduzido por Lesniak³³, os parâmetros de cálculo amostral para o objetivo primário foram realizados utilizando o software *GPower V.3.1*, através da análise estatística bidirecional de variância (ANOVA) (três grupos e três pontos de tempo), um dado α 5%, potência 80% e efeito de interação de 0,25 (considerando o resultado primário, com base nos nossos dados piloto). A análise de potência G forneceu uma amostra de 36 participantes com base no cálculo F (12 pacientes por grupo). Análise estatística descritivas serão utilizadas para reportar os dados demográficos. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para testar a normalidade dos dados.

Figura 1 – Cálculo Amostral – GPower



FONTE: Software GPower (disponível em https://pt.m.wikipedia.org/wiki/G*Power).

4.1.1 Casuística

Trinta e seis pacientes com TCE fechado, de ambos os sexos, em acompanhamento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Critérios de inclusão: idade entre 18 e 69 anos; lesão encefálica fechada diagnosticada por ressonância magnética ou tomografia computadorizada há pelo menos 6 meses; queixa de memória referida pelo paciente e/ou familiar, Escala de coma de Glasgow ≤ 12 na admissão no serviço de urgência, reclamações de memória, autorrelatadas ou comunicadas pela família/responsável pelo tratamento, capaz de seguir instruções, Análise de segurança após exame de EEG.

Critérios de exclusão: avaliação clínica (histórico de crise convulsiva nos últimos seis meses; limitações motoras e cognitivas limitantes); dificuldade visual não corrigida; depressão grave (pontuação acima de 36 pontos no Inventário de Depressão de Beck – BDI-II) e ansiedade grave (pontuação acima de 26 pontos no Inventário de Ansiedade de Beck (Beck – BAI); critérios clínicos (déficit motor e visual limitantes); QI inferior a 70, Uso de Álcool ou Drogas (Elitismo) relatados no prontuário do paciente.

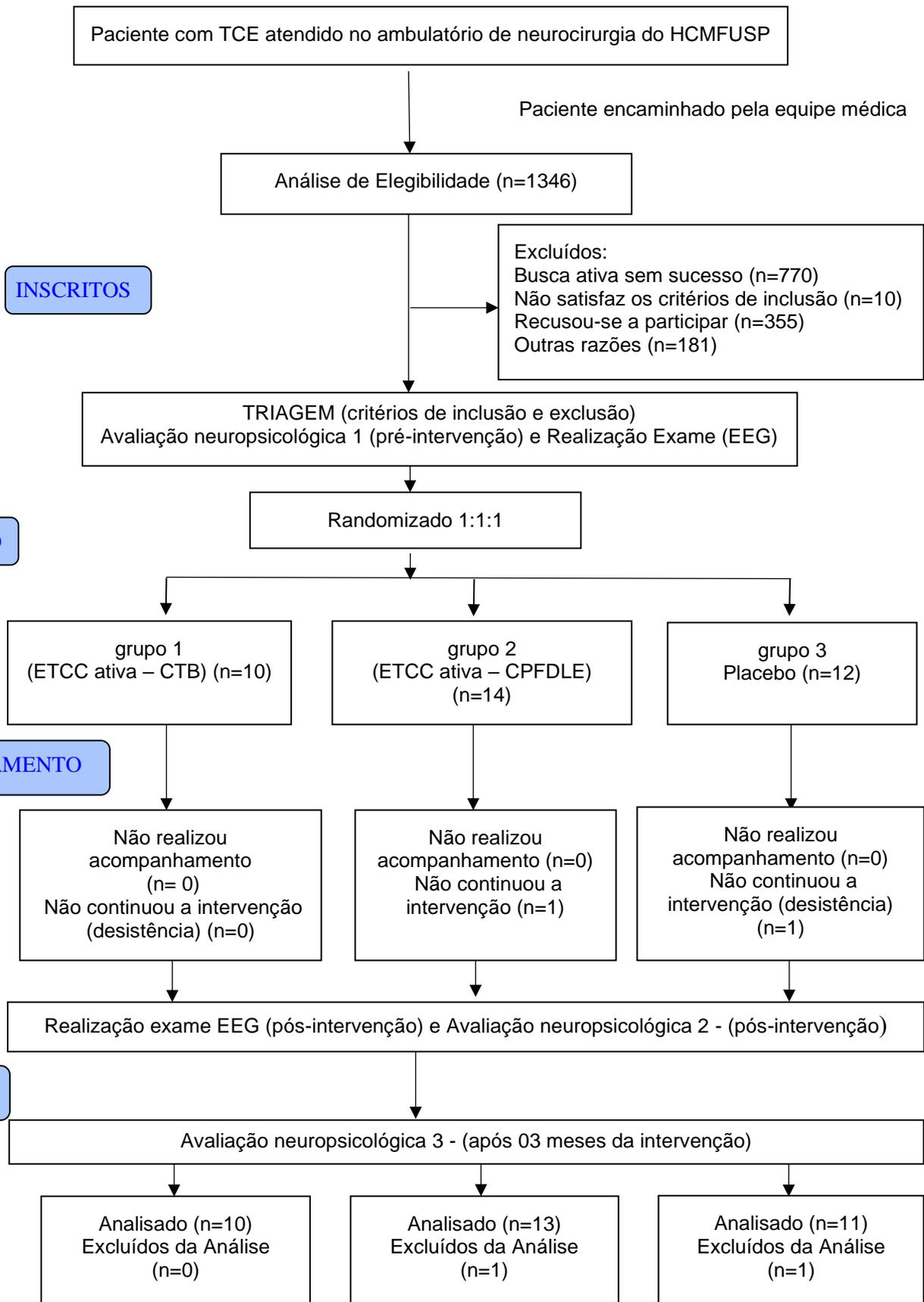
4.1.2 Pacientes

Foram avaliados 34 pacientes atendidos no Instituto de Psiquiatria (IPQ) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A figura 2 demonstra os pacientes elegíveis, excluídos, randomizados e analisados segundo as recomendações do *Consolidate Standards of Reporting Trials (CONSORT) Group* para publicação de ensaios clínicos¹¹⁹. Considerou-se perda de seguimento por abandono aqueles pacientes que faltaram a duas ou mais sessões de estimulação.

4.1.3 Fluxograma do estudo

Figura 2 – Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do *CONSORT Group*.



FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022.

4.2 Estratégias de recrutamento e adesão

Os participantes foram recrutados no Ambulatório de Neurocirurgia do HCFMUSP. Foi realizada análise semanal dos pacientes atendidos no ambulatório. Aqueles que preenchiam o critério de inclusão, porém ainda não haviam completado o período mínimo de seis meses após o trauma, eram registrados em uma lista específica para serem posteriormente convocados. Também foi realizada a divulgação em mídias sociais a fim de ampliar a captação de pacientes para a pesquisa (Anexo 3).

Neste estudo, foi realizada a avaliação neuropsicológica (1, 2 e 3) ETCC (grupos 1, 2 e 3) e treino cognitivo (memória e atenção) por duas semanas consecutivas (excluindo os finais de semana).

Todos os pacientes receberam um cronograma com os dias e horários pré-estabelecidos para evitar equívoco por falha nos entendimentos dessas orientações. Em situações que os pacientes ultrapassassem 10 minutos de atraso era realizada ligação pelo executante da pesquisa para confirmar se o paciente iria faltar naquele dia ou se reagendaríamos a sessão para o próximo horário disponível naquele mesmo dia. Foi concedido o direito de até uma falta às sessões de ETCC e treino cognitivo aos participantes. Foi oferecida a possibilidade de dois horários no período da tarde, às 13h00 e às 14h30, com o objetivo de ajustar o protocolo de estudo e a rotina diária dos participantes.

Um dia antes do início da estimulação, bem como na véspera do retorno pós-intervenção, foi realizado contato telefônico com todos os pacientes e familiares a fim de confirmar a data e hora da estimulação, assim como a reavaliação.

4.2.1 Triagem

Avaliação dos sintomas depressivos (BDI-II) e ansiosos (BAI).

Avaliação clínica para análise clínica e de imagem.

QI estimado.

4.2.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado no HCFMUSP que conta com 24.000 leitos distribuídos entre oito institutos especializados e dois auxiliares. A ETCC e o treino cognitivo foram realizados no Instituto de Psiquiatria (IPQ) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(HCFMUSP) em São Paulo - SP. Os locais da pesquisa em suas diversas etapas estão descritos no quadro 2.

Quadro 2 – Etapas do Estudo e os respectivos locais que foram realizados

Etapas do Estudo	Local da Pesquisa
Triagem e Seleção dos pacientes	Ambulatório de Neurotraumatologia - Prédio dos Ambulatórios
Entrevista e aplicação do TCLE	Instituto de Psiquiatria
Avaliações Neuropsicológicas	Instituto de Psiquiatria
EEG	ECEDT-Vídeo-EEG - Instituto de Psiquiatria
ETCC + Treino Cognitivo	Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação - Instituto de Psiquiatria

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022.

4.3 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, o delineamento do estudo foi publicado em *Clinical Trials*⁸⁶. Os participantes foram randomizados em três grupos de acordo com o tipo e local de estimulação (Grupo 1 – ETCC ativa (CTB), Grupo 2 – ETCC ativa (CPFDLE) e grupo 3 (placebo)).

Em concordância com as hipóteses deste estudo, o cálculo amostral foi realizado considerando um erro do tipo I de 5%, baseado em outros ensaios clínicos publicados^{97, 105, 107}.

Estimou-se que 36 participantes deveriam completar o protocolo e serem incluídos nas análises estatísticas.

Após seleção dos critérios e elegibilidade, os participantes seguiram os momentos distintos conforme quadro 3 e as etapas do estudo quadro 4.

Quadro 3 – Momentos distintos dos participantes

Pré - Intervenção	Avaliação Neuropsicológica; EEG
Intervenção	ETCC e Treino Cognitivo
Pós - Intervenção	EEG; Avaliação Neuropsicológica
Análise Tardia (após 90 dias)	Avaliação Neuropsicológica

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022. Avaliação Neuropsicológica; EEG - Eletroencefalograma; Treino Cognitivo de memória e atenção; ETCC - Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua.

Quadro 4 – Avaliações e Intervenções realizadas nos participantes no estudo

Triagem	1° Dia	2° Dia	3° Dia	4° Dia	5° Dia	6° Dia	7° Dia	8° Dia	9° Dia	10° Dia	Após - 03 meses
Avaliação Basal	EEG										Avaliação Tardia
	ETCC										
	Treino Cognitivo										
	Memória	Atenção									
										EEG Avaliação pós	

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022. Avaliação Basal - Avaliação Neuropsicológica; EEG - Eletroencefalograma; Treino Cognitivo de Memória e atenção; ETCC - Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua.

4.3.1 Desfecho primário

O índice de memória é o desfecho primário deste estudo e foi avaliado através do *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) versões 1 e 2 (A1-A5 e A7) e *Brief Visuospatial Memory Learning Test* (BVMT) versões 1 e 2. Estes foram alguns dos testes incluídos na avaliação neuropsicológica (1 ,2 e 3) para a avaliação de memória episódica.

4.3.2 Desfecho secundário

O índice de atenção é o desfecho secundário deste estudo e foi avaliado através do *Trail Making Test A*, *Symbol Digit e Stroop C*. Estes foram alguns dos testes incluídos na avaliação neuropsicológica (1 ,2 e 3) para a avaliação da atenção.

O índice de função executiva, foi avaliado através do *FAS/Animais*; *Trial Making Test B*, *Dígitos e Sequência de Números e Letras* (WAIS III).

Estes foram alguns dos testes incluídos na avaliação neuropsicológica (1 ,2 e 3) para a avaliação de memória episódica.

A análise do desempenho do treino cognitivo de memória foi realizada através dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante 05 sessões de treino cognitivo de memória concomitante a ETCC.

A análise do desempenho do treino cognitivo de atenção foi realizada através dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante 05 sessões de treino cognitivo de atenção concomitante a ETCC.

A análise da segurança e tolerabilidade da aplicação da ETCC em pacientes com TCE também foi realizada.

4.3.3 Aleatorização

Os participantes foram divididos aleatoriamente por meio de lista gerada pelo computador com a randomização dos pacientes em blocos de 3 ou 6 pacientes. A sequência de randomização da alocação foi de 1:1:1.

O n=34 pacientes foram coletados sendo grupo 1, n=10 ativo (CTB), grupo 2, n=13 ativo (CPFDLE) e grupo 3, n=11 placebo (amostra baseada em estudos de prova de conceito) (109) (112) (113).

4.3.4 Mascaramento dos grupos

A lista de randomização e a alocação cega por envelopes opacos garante o duplo-cegamento do estudo, na qual tanto o avaliador quanto o paciente estarão cegos quanto ao tipo de estimulação recebida.

Os participantes e seus familiares desconheciam a alocação dos grupos; isso contemplou todo o processo de seleção, entrevista, avaliação neuropsicológica, estimulação da ETCC e treino cognitivo. A neuropsicóloga responsável pela aplicação dos testes também desconhecia a alocação dos grupos.

A lista de randomização foi mantida no escritório da coordenação de investigação do HC-FMUSP, em uma gaveta trancada e foi aberta somente após o término da coleta dos dados pelo investigador responsável pela ETCC.

Houve a composição de um comitê formado por uma enfermeira, um médico e uma neuropsicóloga não relacionados a avaliação dos pacientes e análise dos resultados que poderiam abrir o mascaramento do estudo em caso de necessidade para o tratamento de condição clínica do paciente que poderia ser decorrente do efeito adverso da intervenção ou se o paciente solicitasse abandonar o estudo, exigindo a informação sobre em qual grupo foi alocado.

Durante o período da pesquisa, o avaliador preenchia um *check-list* (Anexo 4) por sessão e também analisou a utilização de medicamentos dos pacientes. Todos os pacientes foram orientados a não alterar a medicação durante o período da ETCC e treino cognitivo.

4.4 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ-HCFMUSP). O sigilo foi mantido durante todos os períodos do estudo. Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 5).

Caso o participante desistisse da pesquisa, ele estaria ciente de que isso não acarretará prejuízos aos atendimentos que ele pode vir a ter na instituição. O estudo apresentou risco mínimo ao paciente. O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética da instituição e baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). O uso de ferramentas e questionários foi realizado conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução n.º 196 10/10/96).

O estudo foi publicado⁸⁶ e registrado no www.clinicaltrials.gov (NCT04540783) aprovado na comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESq da FM-USP) e cadastrado na Plataforma Brasil (Número CAAE: 87954518.0.0000.0068).

4.5 Financiamento

O estudo recebeu financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES), com número 330020169P0. (Anexo 6)

4.6 Efeitos Adversos

Antes da realização de todas as estimulações - ETCC e treino cognitivo, todos os participantes foram questionados pelo pesquisador sobre a ocorrência de efeitos adversos de acordo com o questionário de efeitos adversos (Anexo 7) (120). As eventuais queixas apontadas pelos participantes também foram registradas na ficha de registro individual de cada participante. Também foi realizada a monitorização da qualidade de sono semanal, através do inventário de sono de Pittsburgh (Anexo 8).

4.7 Procedimentos

4.7.1 Avaliação Neuropsicológica

A escolha do protocolo de avaliação neuropsicológica, foi estabelecida de acordo com os critérios elaborados pela Federação Liaison em 2010 para projetos de TCE¹²¹, estes elaboraram o *Common Data Elements* (CDE) que consiste em algumas recomendações ampliando as definições referente ao TCE. Dentre as recomendações do CDE, especificamente no módulo das avaliações e exames, estão os instrumentos sugeridos utilizados na avaliação neuropsicológica, tanto escalas quanto instrumentos psicométricos de avaliação das funções cognitivas¹²¹.

Deste modo, a elaboração do protocolo da avaliação neuropsicológica segue como base as recomendações do CDE. Segue abaixo a descrição dos testes neuropsicológicos utilizados nas avaliações neuropsicológicas^{1, 2, 3}.

4.7.2 Instrumentos da Avaliação Neuropsicológica

Sequência de Números e Letras (subescala da Bateria de Inteligência Wechsler para adultos WAIS III) (2016): A tarefa requer que o examinando organize sequencialmente 21 séries de números e letras apresentadas oralmente, colocando os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética. O subteste é composto de sete séries de números e letras, com três tentativas cada⁷⁸.

_Span de dígitos ordem direta e inversa (subescala da Bateria de Inteligência Wechsler para adultos – WAIS III) (2016). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada sequência, os sujeitos devem repeti-las na OD. O teste é interrompido quando ocorrem erros em duas sequências de mesmo número de dígitos. Após o término da OD, o participante deve repetir uma nova sequência de números na OI⁷⁸.

Trail Making Test (Partes A e B). Envolve triagem visual e atenção concentrada e alternada, flexibilidade mental e velocidade motora (1998). Na forma A (TMT A) o doente deve traçar uma linha contínua conectando círculos numerados em sequência crescente. Na forma B (TMT B) o doente deve traçar uma linha contínua conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada¹²².

Stroop Test Versão Victoria (VST – Victoria Stroop Test). Envolve atenção seletiva e

controle inibitório. O teste é constituído por três cartões. O primeiro cartão (leitura de cores) é composto por 24 retângulos pintados de marrom, rosa, azul ou verde; o segundo cartão (leitura de palavras coloridas) é composto por 24 palavras (CADA, NUNCA, HOJE, TUDO, repetidas seis vezes cada) pintadas de marrom, rosa, azul ou verde; e no terceiro cartão (interferência de cores), também composto por 24 palavras (MARRON, ROSA, AZUL VERDE, repetidas seis vezes cada) pintadas com cores não correspondentes. Em cada cartão, o sujeito é solicitado a dizer o nome das cores (tinta) o mais rapidamente que conseguir. A pontuação é feita pelo tempo realizado em cada cartão¹²³.

Fluência Verbal (FV) Fonológica FAS – o teste envolve monitorização e controle do funcionamento executivo. É solicitado ao doente que fale o maior número que puder, em um minuto, de palavras que se iniciam com as letras F, em seguida com a letra A e depois S. Não são permitidas palavras como nomes próprios, nomes de cidade, país, nem conjugação de verbos. A pontuação é dada somando-se o número de palavras ditas corretamente. Fluência Verbal (FV) Semântica ou Categoria Animais – é solicitado ao doente que fale o maior número animais em um minuto. A pontuação do FV fonológica (FAS) e da FV Animais é feita por meio da contagem de palavras corretas faladas pelo participante no período proposto por cada teste¹²⁴.

Symbol Digit Test versão oral (velocidade de processamento): consiste na apresentação de um modelo com nove códigos compostos por símbolos abstratos pareados cada um com um número. O examinando, tendo o modelo como base, deve ir respondendo verbalmente, o mais rápido possível, qual é o número correspondente a cada código apresentado em uma sequência aleatória durante um minuto e meio¹²³.

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) com validação brasileira consiste em uma lista de 15 substantivos simples, palavras de alta frequência no português brasileiro (lista A), que são lidas em voz alta para o sujeito, por cinco vezes consecutivas (A1 a A5). Depois da quinta tentativa (A5), uma lista de interferência (lista B) é lida ao participante, sendo seguida da evocação imediata (B1). Logo após a tentativa B1, o participante deve recordar-se das palavras da lista A (A6) e após intervalo de 20 a 25 minutos, solicita-se nova evocação espontânea das palavras da lista A (A7). Após a etapa A7 é realizada uma tarefa de reconhecimento das palavras previamente aprendidas tanto da lista A quanto B^{125, 126, 127}.

Brief Visuospatial Memory Learning Test (BVMt) versões 1 e 2, adaptado para a população brasileira. A folha com seis figuras geométricas simples é apresentada por 10 segundos ao paciente e retirada. O paciente deve reproduzir as imagens previamente vistas, levando-se em consideração a localização e forma. O procedimento é repetido por três vezes e após 25 minutos realiza-se a evocação tardia. Em seguida é feito o reconhecimento¹²⁸.

Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) traduzido e validado para a população brasileira, consiste em um questionário de autorrelato com 21 itens de múltipla escolha^{129, 130}.

Escala de Ansiedade de Beck (BAI), traduzido e validado para a população brasileira, consiste em um questionário de autoavaliação com 21 itens de múltipla escolha^{131, 132}.

Após a elaboração do protocolo de avaliação neuropsicológica, para realizar a análise dos resultados considerou-se como embasamento teórico a importância em relação ao sistema funcional e à neuroplasticidade cerebral¹³³. Este compreende que as funções cerebrais são organizadas a partir de diversos elementos atuando de forma articulada, porém estes podem estar localizados em diferentes áreas cerebrais; sendo assim, não se encontram necessariamente em pontos específicos do cérebro¹³⁴. Por conseguinte, com o objetivo de investigar o desempenho dos pacientes na avaliação neuropsicológica (1, 2 e 3), realizou-se a análise da avaliação neuropsicológica agrupando os testes por funcionalidade: Memória Episódica - RAVLT e BVMT, Atenção - TMT A, *Symbol Digit* e *Stroop* C, Função Executiva - FAS/Animais, TMT B, Dígitos, Sequência Números e Letras, Humor - Escala Beck de Depressão (BDI - II) e Escala Beck de Ansiedade (BAI). Para analisarmos o desempenho dos participantes conforme descrito no quadro 5.

Quadro 5 – Descrição de agrupamento dos testes da Avaliação Neuropsicológica

Avaliação Neuropsicológica	
Função Avaliada	Teste Utilizado
Memória Episódica	*RAVLT (A1 - A5 e A7) *BVMT
Atenção	<i>Trail Making Test A</i> <i>Symbol Digit</i> Stroop C
Função Executiva	FAS/Animais <i>Trail Making Test B</i> Dígitos Sequência de Números e Letras
Humor	Escala Beck de Depressão (BDI-II) Escala Beck de Ansiedade (BAI)

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022. Legenda: RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Teste; Brief Visuospatial Memory Learning Test (BVMT); *Trail Making Test* (Partes A e B); *Symbol Digit Test* versão oral; Stroop Test Versão Victoria (VST – Victoria Stroop Test); FAZ Fluência Verbal (FV) Fonológica.

Para a análise dos resultados da avaliação neuropsicológica, utilizou-se a tabela de conversão de Z Score para percentil (Apêndice A). o Z-score é a medida mais fidedigna para interpretação dos resultados da avaliação neuropsicológica, pois converte o resultado bruto do participante de acordo com o esperado para a amostra padrão (ajustado de acordo com a idade e escolaridade de cada indivíduo). Desta forma, os resultados dos testes cognitivos não precisam ser reajustados¹²³.

4.7.3 Parâmetros de Estimulação Elétrica por Corrente Contínua – ETCC

4.7.3.1 Parâmetros

Estimulação: a ETCC será realizada com a intensidade de 2 mA por 20 minutos por sessão.

Os eletrodos serão inseridos em esponjas de 5 x 7 centímetros umedecidas em solução em sal 35cm² e acopladas sobre o escalpo fixada por faixas elásticas reguláveis ajustáveis. A colocação da esponja segue o sistema EEG 10-20.

Grupo 1 (CTB), as esponjas com eletrodos serão acopladas bilateralmente na região temporal, com colocação do eletrodo anódica em T3 catodo em T4, respectivamente e o eletrodo catódico sobre a região supraorbital (FP2)¹³⁵.

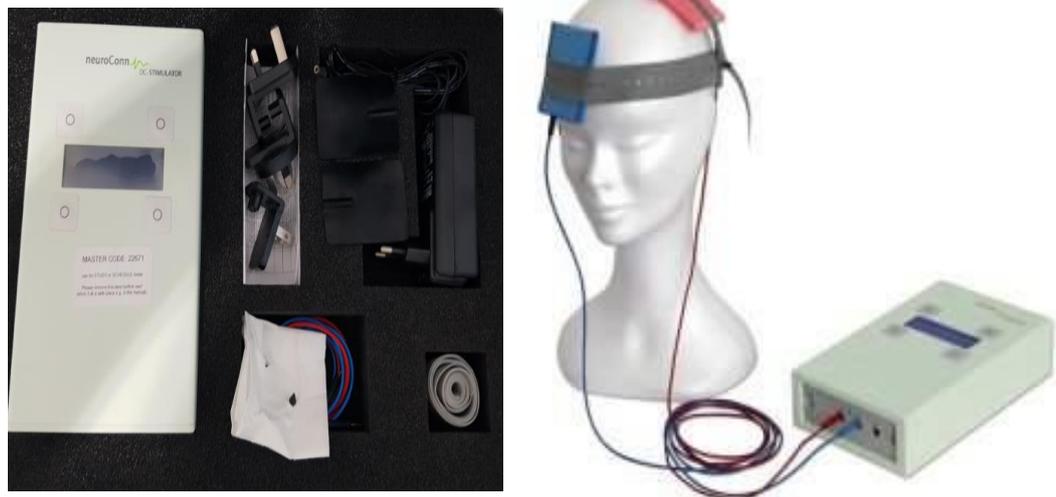
Grupo 2 (CPFDLE), o eletrodo anodo será alocado na região supraorbital CPFDLE (F3) e o catodo na região orbitofrontal direita (FP2)^{33, 32, 136}.

Grupo 3 (placebo) os pacientes receberão 20 minutos de estimulação placebo, que consiste em 30 segundos de estimulação elétrica gradativa e regressiva (30 segundos de estimulação real no início e término de cada sessão para mimetizar a percepção da estimulação real). A alocação dos eletrodos será a mesma do grupo 1 (n=6) ou 3 (n=6).

Todas as estimulações serão realizadas no mesmo equipamento (*NeuroConn: DC Stimulator*), (*Direct Corrent Stimulator: 0257*, modelo – 0008, CE 0118, código interno Usp 58398, ano 2015) (Figura 3). O aplicador instalará o dispositivo de acordo com a lista atribuída por ordem de inscrição do participante.

O posicionamento das esponjas para estimulação nas regiões T3, T4, e F3 foi escolhido para este protocolo, pois outros estudos investigaram os efeitos da ETCC na memória, colocando os eletrodos sobre estas regiões^{137, 138}.

Todos os participantes foram monitorizados diariamente após a estimulação, de acordo com as diretrizes de segurança internacionais através da aplicação do questionário de Eventos Adversos (AEQ) para avaliar efeitos adversos tais como formigamento, comichão, vermelhidão transitória da pele, desconforto na região da estimulação, fadiga moderada, dificuldade de concentração, dores de cabeça e náuseas. Caso haja alguma pontuação elevada, os pacientes serão comunicados e se houver necessidade, a cobertura médica pode ser chamada para os cuidados necessários¹³⁹.



FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022.

Figura 3 – NeuroConn: DC Stimulator

4.7.3.2 Materiais utilizados para ETCC

Estimulação: a ETCC foi realizada com a intensidade de 2 mA por 20 minutos por sessão.

Os eletrodos serão inseridos em esponjas de 5 x 7 centímetros umedecidas em solução em sal 35cm² e acopladas sobre o escalpo fixada por faixas elásticas reguláveis ajustáveis. A colocação da esponja segue o sistema EEG 10-20.

Todas as estimulações foram realizadas com mesmo equipamento (*NeuroConn: DC Stimulator*).

O posicionamento das esponjas para estimulação nas regiões T3, T4, e F3 foi escolhido para este protocolo, pois outros estudos investigaram os efeitos da ETCC na memória, colocando os eletrodos sobre estas regiões^{137,138}.



FONTE: PAGLIONI, V. M., 2019.

Figura 4 – NeuroConn: DC Stimulator



FONTE: PAGLIONI, V. M., 2019.

Figura 5 – Estimulação Bilateral (CTB)



FONTE: PAGLIONI, V. M., 2019.

Figura 6 – Estimulação CPFDE

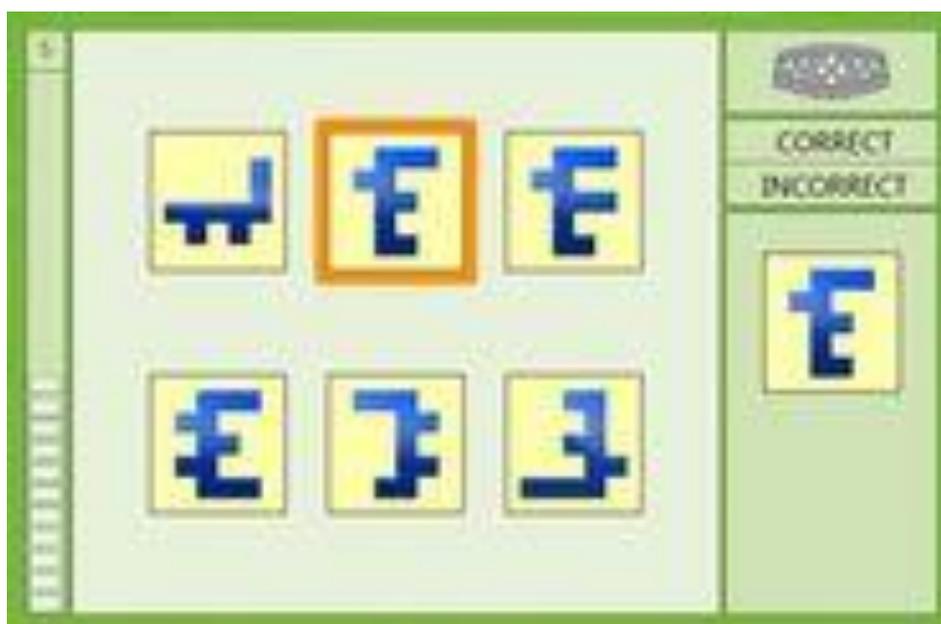
4.7.4 Treino Cognitivo

O Treino Cognitivo será realizado utilizando o software *RehaCom* (rehacode, 49555, code GLOB=A5-W44R-7BM1-M2H4-8GVN-WNHS-4DTR) que foi desenvolvido para a reabilitação cognitiva de pacientes com diferentes etiologias, aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Este software possui um repertório amplo de programas cognitivos que são desenvolvidos por módulos. Para efeitos do presente estudo, utilizaremos os módulos de memória verbal visual e atencional.

O grau de dificuldade das tarefas é ajustado de acordo com a escolaridade do paciente, o nível 1 é aplicado para todos os pacientes que têm o ensino secundário incompleto, para aqueles que completam o ensino secundário completo o nível inicial é o quatro e para aqueles com graduação o nível inicial é cinco. O nível de dificuldade das tarefas será crescente de acordo com o desempenho do paciente. Durante a execução da tarefa, a opção de *feedback* está ativa, a fim de orientar o paciente para melhorar seu desempenho ao longo dos ensaios⁷⁷.

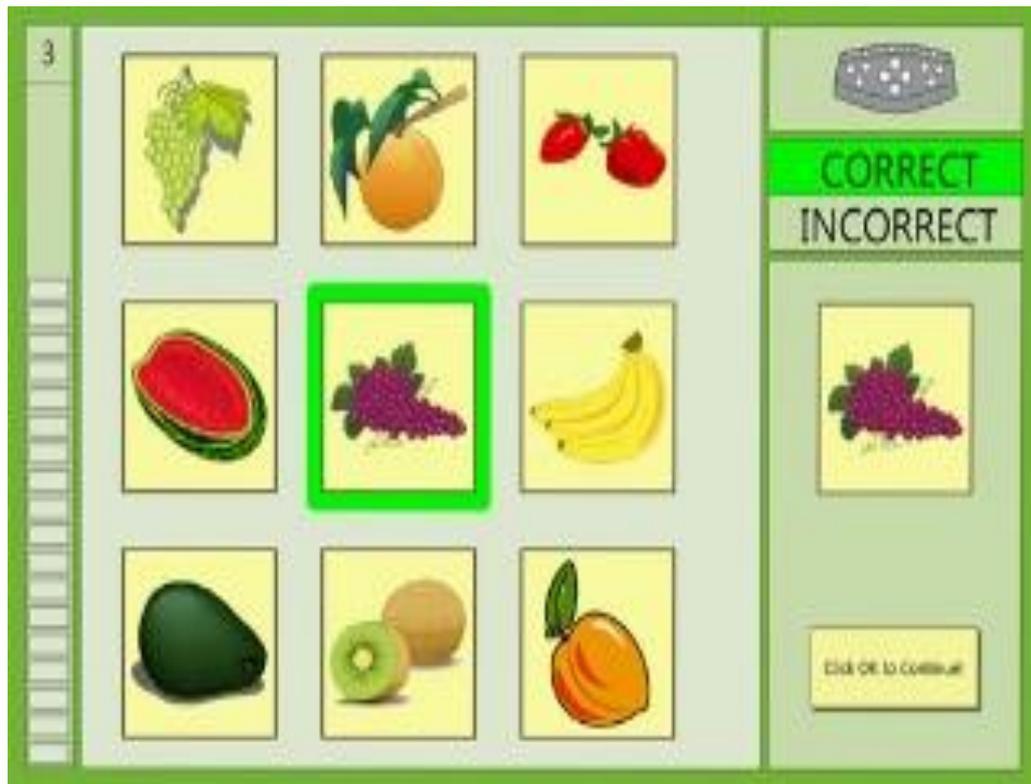
A sequenciação inicial do treino cognitivo conta com duas possibilidades aleatórias de sequenciação, ordem-memória/atenção ou atenção/memória sendo alternada diariamente até a finalização do protocolo. Cada treino tem uma duração de 20 minutos e é realizado concomitante à estimulação da ETCC.

Módulo Atenção:



FONTE: Software RehaCom.

Figura 7 – Software RehaCom – Módulo Atenção



FONTE: Software RehaCom.

Figura 8 – Software RehaCom – Módulo Atenção

Módulo de Memória:

1

Proteção da natureza

A proteção da natureza devia ser evidente para todos nós. Alguns animais, especialmente os pássaros que habitam as montanhas e bosques, precisam, urgentemente, da nossa preciosa ajuda.

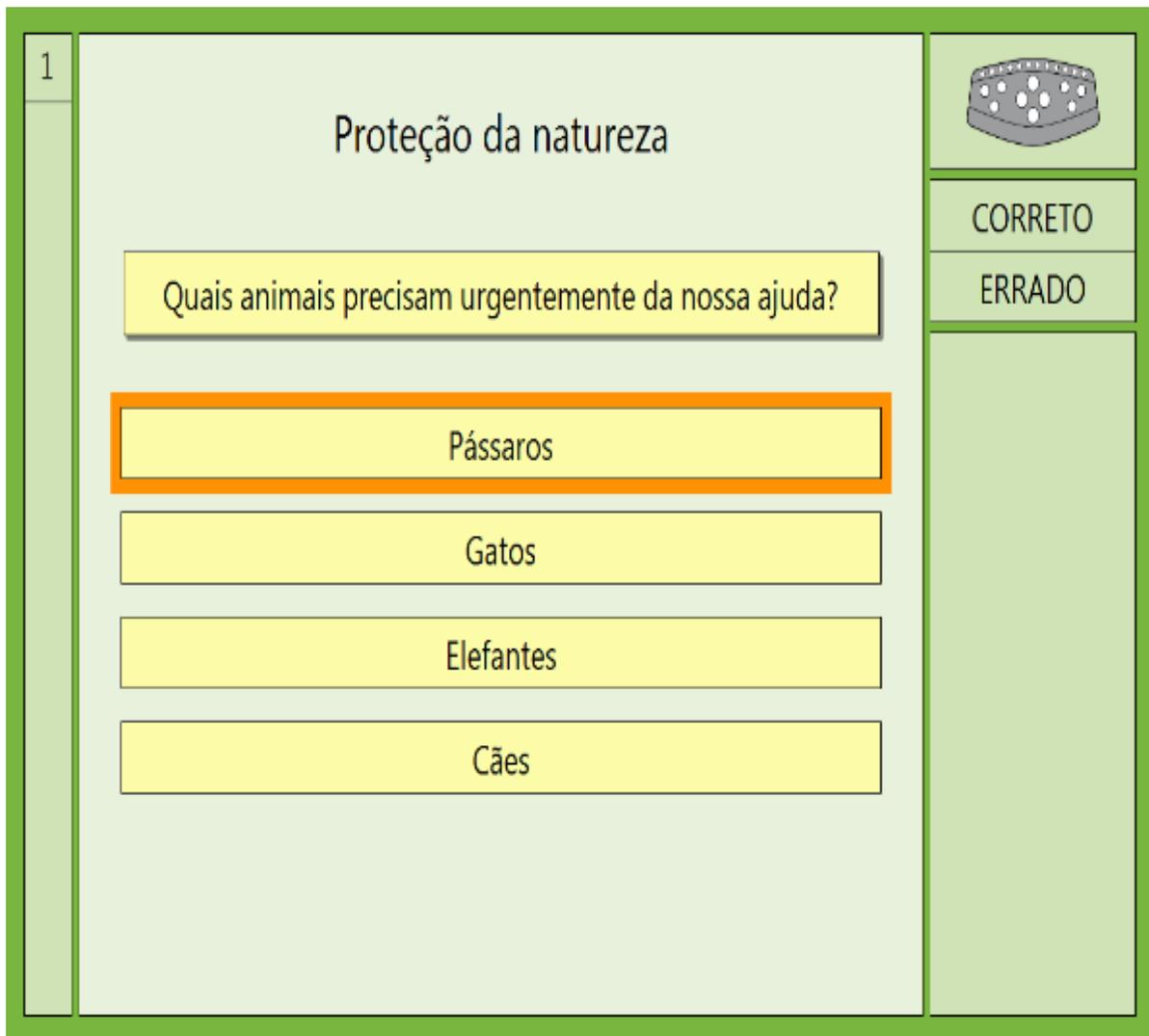
Memorize tudo bem e em seguida, aperte OK!

CORRETO

ERRADO

FONTE: Software RehaCom.

Figura 9 – Software RehaCom – Módulo Atenção



FONTE: Software RehaCom.

Figura 10 – Software RehaCom – Módulo Memória

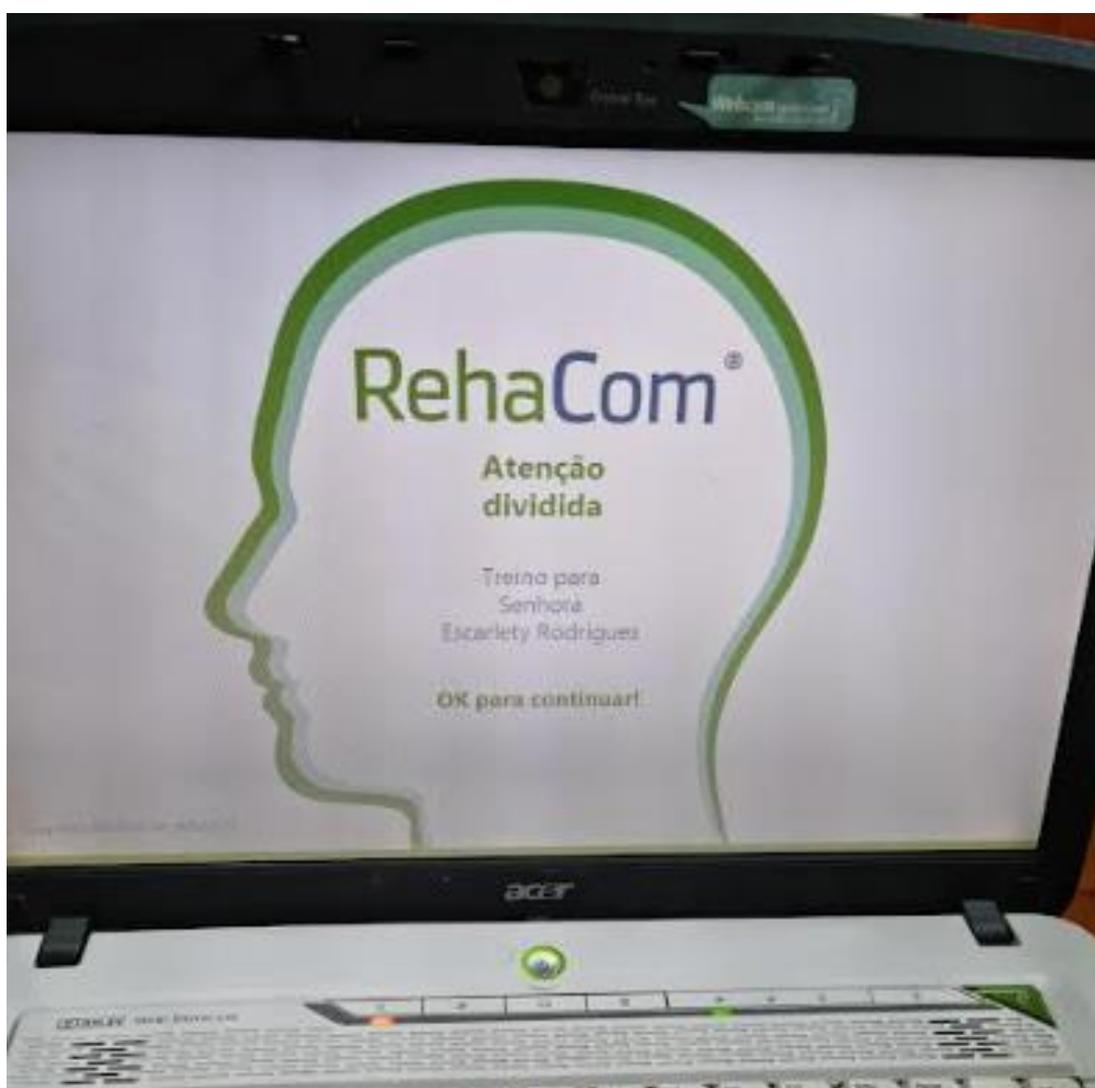
4.7.4.1 Materiais utilizados para o treino cognitivo

Para realização do treino cognitivo foi utilizado um notebook Acer designado exclusivamente para a execução do software *RehaCom*, exclusivo para a realização do treino cognitivo que foi estruturado para empregar 10 sessões alternadas entre treinamento de memória e atenção com duração de 20 minutos por sessão. O critério de seleção para início do treino foi estabelecido de acordo com o grau de escolaridade do paciente.

Quadro 6 – Classificação inicial início treino cognitivo

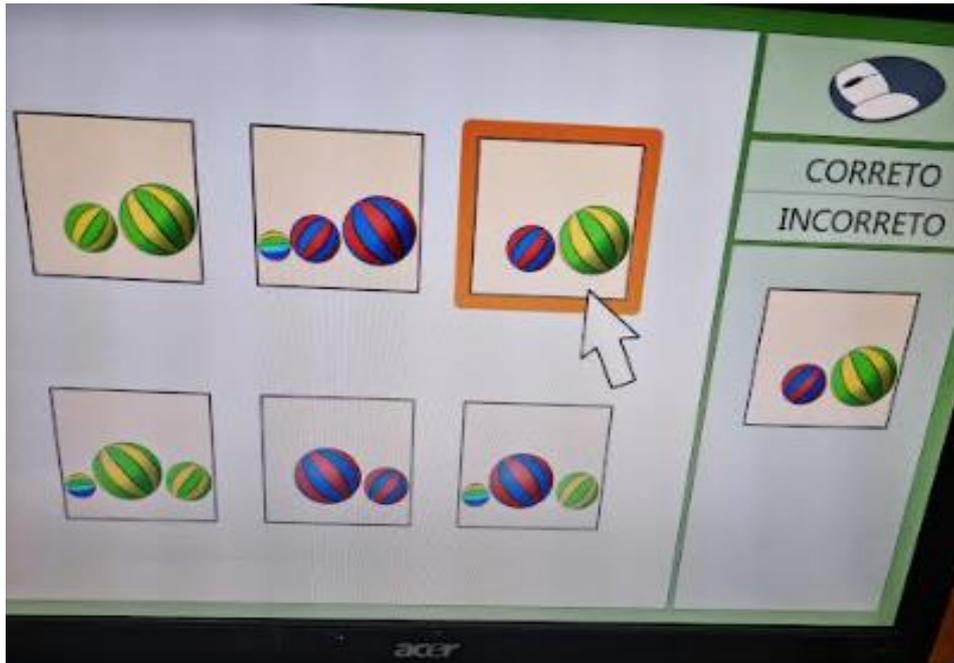
Escolaridade	Nível
Ensino Fundamental incompleto	1
Ensino Fundamental completo	1
Ensino médio incompleto	1
Médio completo	4
Ensino Superior incompleto	5
Ensino Superior completo	5

FONTE: PAGLIONI, V. M., 2022.



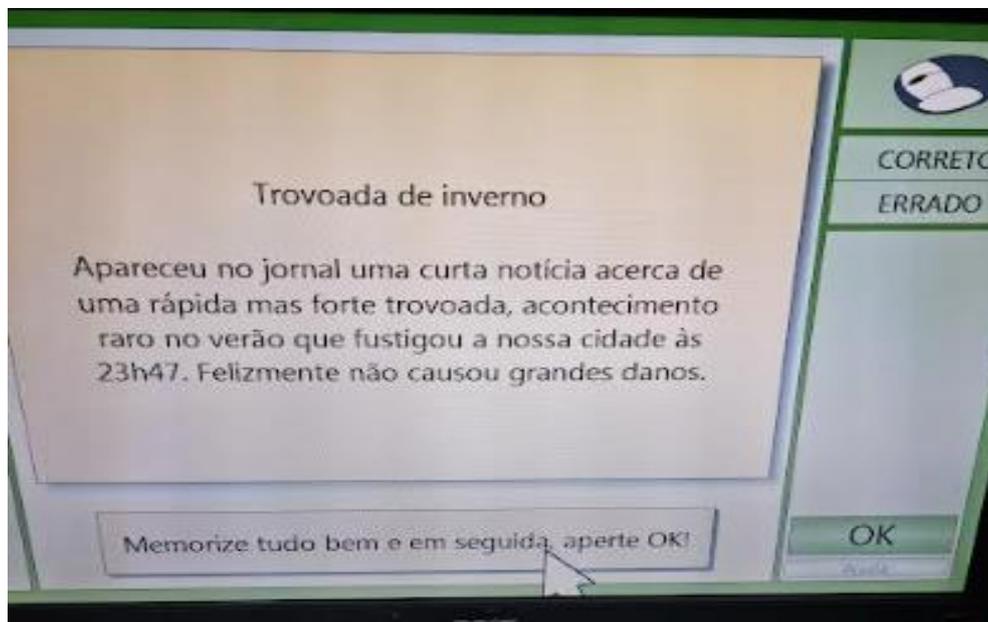
Fonte: Software RehaCom.

Figura 11 – Treino Cognitivo – módulo de atenção



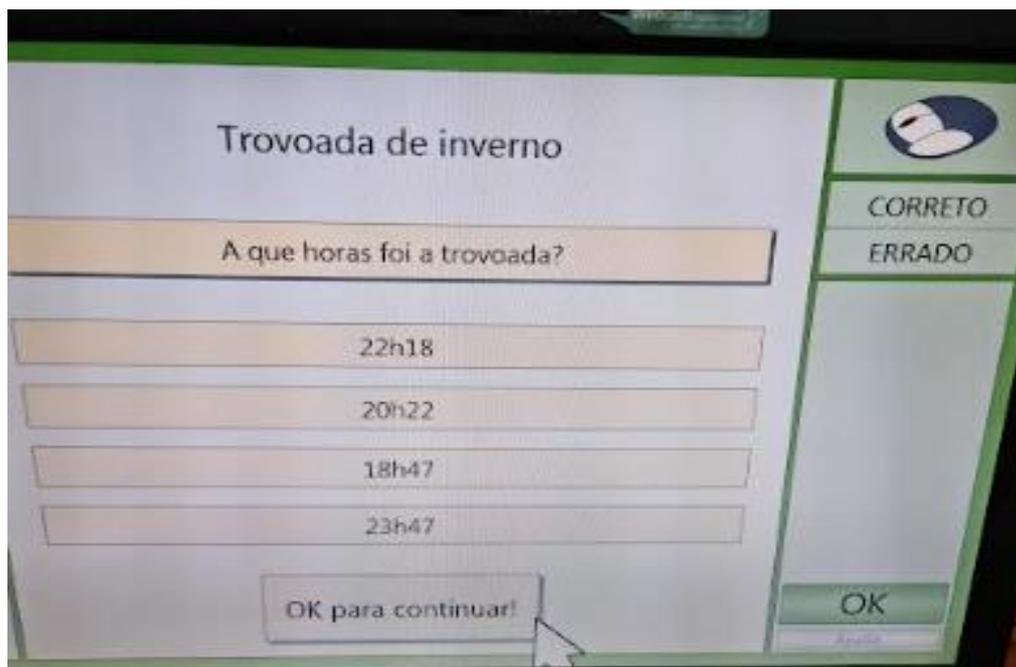
Fonte: Software RehaCom.

Figura 12 – Treino Cognitivo – módulo de atenção



Fonte: Software RehaCom.

Figura 13 – Treino Cognitivo – módulo de memória



Fonte: Software RehaCom.

Figura 14 – Treino Cognitivo – módulo de memória

4.8 Tratamento dos dados ausentes

Para os tratamentos ausentes durante as etapas do estudo (avaliação neuropsicológica 2 e avaliação neuropsicológica 3), consistiu-se em replicar o último valor válido após a intervenção, considerando o tratamento de fato recebido por cada participante e não o tratamento para o qual este foi originalmente alocado.

Os motivos para a realização deste procedimento, principalmente na avaliação neuropsicológica 3, ocorreram devido ao não comparecimento do paciente na terceira avaliação neuropsicológica ou quando ela foi aplicada na modalidade *online* (exclusivamente para três participantes durante o período da pandemia Covid-19).

4.9 Riscos e Benefícios

Existem riscos mínimos associados à ETCC relatados na literatura¹⁴⁰. Em caso de desconforto, o paciente foi orientado a informar imediatamente ao pesquisador estimulador que diminuirá a intensidade da corrente ou interromper o procedimento, de acordo com a queixa do paciente.

Tanto os pacientes do grupo intervenção como do grupo placebo poderiam beneficiar-se do treino cognitivo consecutivo. Existem evidências de que o treino propicia melhora cognitiva em pacientes com lesão cerebral¹⁴¹.

4.10 Análise Estatística

Utilizou-se o programa estatístico *Stata/IC* 16.1 para a análise dos dados.

As variáveis categóricas foram em valores absolutos e frequências relativas e as variáveis contínuas foram descritas em tendências central e dispersão.

As variáveis demográficas foram representadas através de médias e desvios-padrão (variáveis contínuas), e através de frequências absolutas (variáveis categóricas).

Utilizou-se o modelo de regressão mista para o cálculo da interação entre sessão (1, 2, e 3) e grupo (1, 2, e 3), variáveis independentes no resultado cognitivo (variáveis dependentes: índice de memória, atenção, e funções executivas). Cada indivíduo do estudo foi definido como um fator fixo no modelo estatístico.

Para a análise do desempenho do treino cognitivo (variáveis dependentes: nível da tarefa e tempo de execução), utilizou-se o modelo de regressão mista considerando o efeito de grupo como variável independente, cada indivíduo do estudo e o tipo da tarefa (treino de atenção ou treino de memória) como fatores fixos no modelo estatístico.

O teste *t* de *Student* não pareado foi utilizado para a comparação entre as médias e o teste Qui-Quadrado para comparação entre proporções. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a natureza paramétrica dos valores quantitativos observados na avaliação neuropsicológica, foram comparadas pelo teste de interação entre os grupos considerado para testar a hipótese de nulidade^{142, 143}.

O teste de *Wilcoxon* foi realizado na comparação intragrupo referente ao desempenho pré-intervenção (avaliação neuropsicológica 1), pós-intervenção (avaliação neuropsicológica 2) e avaliação após três meses (avaliação neuropsicológica 3).

O teste *xtmixed* (Regressão linear de efeitos mistos multiníveis) foi utilizado para análise pré-intervenção (avaliação neuropsicológica 1), pós-intervenção (avaliação neuropsicológica 2) e avaliação após 3 meses (avaliação neuropsicológica 3) e para o do treino cognitivo de memória e atenção.

Para amostra não normal, foram utilizados testes não paramétricos de *Wilcoxon* e *Mann-Whitney*. As variáveis quantitativas serão representadas através de médias e desvios-

padrão, e as qualitativas, através de frequências absolutas e relativas. Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), poder de análise de 80% e curva bicaudal.

As análises dos resultados foram realizadas pela análise por tratamento recebido (*per protocol*), que considera o tratamento de fato recebido por cada participante e não o tratamento para o qual este foi originalmente alocado¹⁴⁴.

Para análise de comparação de frequência dos efeitos adversos, segundo os grupos de intervenção, foi realizado o teste de proporção (prtesti), que realiza testes sobre a igualdade de proporções estatísticas.

Para análise e controle do cegamento foi utilizado a análise de concordância de Kappa de Cohen.

As análises estatísticas foram realizadas com software Microsoft Excel (pacote office 365® e *Stata/IC*®16.1.

5. RESULTADOS

De acordo com o cálculo amostral, o objeto era realizar a coleta de dados em 36 participantes, porém ao término da coleta de dados ocorreu com 34 participantes sendo que trinta e dois (94,1%) dos participantes realizaram o protocolo completo e dois (5,8%) participantes não concluíram o protocolo de estimulação, sendo um participante do grupo placebo (realizou quatro sessões) e um participante do grupo ativo (CTB) (realizou três sessões).

Esses participantes foram incluídos na análise basal e de treino cognitivo (objetivo secundário), porém excluídos na análise dos resultados da avaliação cognitiva (objetivo primário).

5.1 Dados clínicos e demográficos da amostra

A amostra analisada contou com a participação de 34 pacientes, sendo (n=11) do grupo placebo e (n=23) do grupo ativo, sendo dividido em CTB (n=10) e grupo DLCPFE (n=13).

A gravidade do TCE foi estabelecida de acordo com *Glasgow Coma Scale* (5). Em relação à classificação por tipo de trauma dos participantes do grupo placebo, n=6 (54,4%) tiveram LAD Moderado, n=1 (9%) LAD – Grave, n=3 (27,2%) tiveram TCE – Moderado (1 Hematoma Subdural Agudo, 1 Hematoma Subdural Crônico e 1 Hematoma Extradural Agudo) e n=1 (9%) TCE – Grave (1 Hematoma Extradural Agudo).

No grupo ativo CTB (n=10), n=3 (30%) dos participantes foram classificados com LAD – Grave, n=6 (60%) LAD – Moderado e n=1 (9%) TCE Grave (Hematoma Extradural Agudo – raque medular).

No grupo ativo CPFDLE (n=13), n=3 (23%) dos participantes foram classificados com LAD – Grave, n=5 (38,4) LAD – Moderado, n=3 (23%) TCE – Grave (1 Hematoma Subdural Agudo e dois Hematoma Subdural Crônico), n=2 (15%) TCE – Moderado (dois Hematoma Subdural Agudo).

O gênero masculino predominou nos grupos n=7 (63,6 %) grupo placebo, n=7 (70%) grupo ativo (CTB) e n=10 (76,9%) no grupo ativo (DLCPFE). A idade mediana foi de 38,1 (19- 48) no grupo placebo, 28,6 (21 - 37) grupo ativo (CTB) e 35,2 (20 - 69) no grupo ativo (DLCPFE).

O nível de escolaridade foi de 13,5 (9 – 16) no grupo placebo, 12,8 (08 - 16) grupo ativo (CTB) e 12 (05 - 16) no grupo ativo (DLCPFE). A média do coeficiente intelectual (QI) foi de 95,1 (71 – 199) no grupo placebo, 90,4 (74 - 107) grupo ativo (CTB) e 93,3 (71 - 125) no grupo

ativo (DLCPFE). A média do tempo de trauma variou em 45,6 (6 – 365) no grupo placebo, 13,8 (6 - 22) grupo ativo (CTB) e 15,4 (4 - 56) no grupo ativo (DLCPFE). A pontuação mediana na escala de coma de Glasgow no momento da admissão hospitalar foi de 8,5 (5 -12) para grupo placebo, 7,9 (4 -12) no grupo ativo (CTB) e 7,3 (4 - 10) no grupo ativo (DLCPFE). A média do tempo inconsciente dos pacientes foi de 4 (1 – 5) horas para o grupo placebo, 6 (2 - 14) grupo ativo (CTB) e 31,2 (2 - 120) no grupo ativo (DLCPFE). Durante o período da pesquisa, o avaliador analisou a utilização de medicamentos dos pacientes (todos os pacientes foram orientados a não alterar a medicação durante o período de estimulação e treino cognitivo). No grupo placebo, n=6 (54,5%) participantes utilizaram medicamento durante a estimulação e n=5 (45,4%) não utilizaram medicação. No grupo ativo grupo ativo (CTB) n=3 (30%) dos participantes utilizaram medicamento durante a estimulação e n=7 (70%) não utilizaram medicação. No grupo ativo (DLCPFE) n=4 (30,7%) dos participantes utilizaram medicamento durante a estimulação e n=9 (62,2%) não utilizaram medicação.

Em relação ao motivo do TCE dos participantes, no grupo placebo (n=11), n=1 (9%) sofreu acidente de bicicleta, n=4 (36,3%) sofreu acidente de carro, n=2 (18%) sofreu acidente de motocicleta, n=1 (9%) sofreu atropelamento por carro, n=3 (27,2%) sofreu queda de altura (de 08 a 12 metros). Em relação ao grupo ativo grupo ativo (CTB) (n=10), n=8 (80%) sofreu acidente de motocicleta, n=1 (10%) sofreu queda de altura (de 08 a 12 metros) e n=1 (10%) sofreu queda da própria altura. No grupo ativo (DLCPFE) (n=13), n=1 (7,6%) sofreu acidente de bicicleta, n=6 (60,8) sofreu acidente de carro, n=1 (4,3) sofreu acidente de motocicleta, n=1 (46,1%) sofreu atropelamento por carro, n=1 (7,6%) sofreu acidente de motocicleta, n=1 (7,6%) sofreu atropelamento por carro, n=1 (7,6%) escorregou da rampa, n=2 (15,3%) sofreram queda de altura (de 08 a 12 metros) e n=1 (7,6%) sofreu queda de bicicleta conforme tabela (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes de acordo com o tipo de estimulação recebida

	placebo n=11		ativo CTB n=10		ativo CPFLE n=13	
	M (DP)	[dispersão]	M (DP)	[dispersão]	M (DP)	[dispersão]
Idade	38,1 (8,8)	[19 - 48]	28,6 (6,1)	[21 - 37]	35,2 (14,1)	[20 - 69]
Sexo M (%)	7 (63,6)		7 (70)		10 (76,9)	
Sexo F (%)	4 (36,3)		3 (30)		3 (23)	
Escolaridade	13,5 (2,5)	[9 - 16]	12,8 (2,5)	[8 - 16]	12 (3,1)	[5 - 16]
QI	95,1 (13,4)	[71 - 119]	90,4 (11,9)	[74 - 107]	93,3 (18,2)	[71 - 125]
Tempo TCE - ETCC (em meses)	45,6 (106,1)	[6 - 365]	13,8 (5,9)	[6 - 22]	15,4 (14,2)	[4 - 56]
Escala de Coma de Glasgow na admissão hospitalar	8,5 (1,9)	[5 - 12]	7,9 (2,9)	[4 - 12]	7,3 (2,3)	[4 - 10]
Tempo inconsciente	4 (1,4)	[3 - 5]	6 (6,9)	[2 - 14]	31,2 (50,2)	[2 - 120]

Continua

Uso medicamento Psicotrópico			
Sim	6 (54,4)	3 (30)	4 (30,7)
Não	5 (45,4)	7 (70)	9 (69,2)
Mecanismo do TCE			
Acidente de bicicleta	1 (9,0)	0 (0)	1 (7,6)
Acidente de carro	4 (36,3)	8 (80)	6 (46,1)
Acidente motocicleta	2 (18,1)	0 (0)	1 (7,6)
Atropelamento por carro	1 (9,0)	0 (0)	1 (7,6)
Escorregou rampa	0 (0)	0 (0)	1 (7,6)
Queda de 08 a 12 metros de altura	3 (27,2)	1 (10)	2 (15,3)
Queda Bicicleta	0 (0)	0 (0)	1 (7,6)
Queda própria altura	0 (0)	1 (10)	0 (0)

* Idade, Sexo M: Masculino; Sexo F: Feminino; Escolaridade; QI: Coeficiente intelectual; Tempo de trauma Escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar: Escala de recuperação de Glasgow ampliada, TCE: Traumatismo Cranioencefálico; ETCC: Estimulação Elétrica por corrente contínua.

Conclusão

5.2 Resultados das avaliações neuropsicológicas

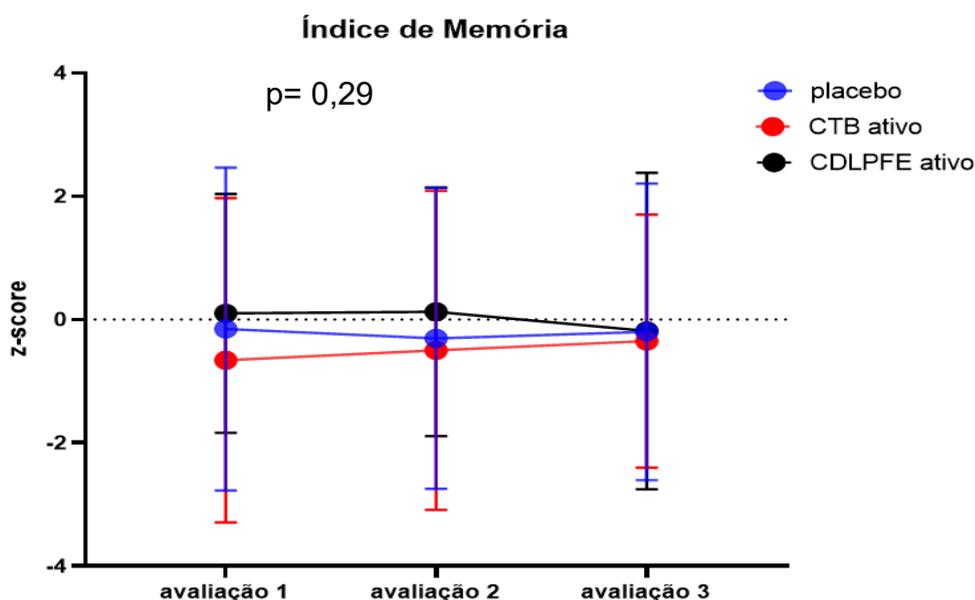
Em relação aos resultados relacionados ao objetivo primário: comparar o resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo).

Na avaliação neuropsicológica referente do índice de memória, analisando os resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,14$, $p = 0,72$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção). ($\beta_2 = -0,61$, $p = 0,89$) nem entre a análise de interação entre sessão e grupo ($\beta_3 = 6,28$, $p = 0,29$) (Tabela 2 e Gráfico 1).

Tabela 2 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – memória episódica de acordo com o tipo de estimulação recebida

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
avaliação neuropsicológica após intervenção (2)	-,1418	,4024844	-0,35	0,725	-,9306549	,6470549
avaliação neuropsicológica tardia (3)	-,0611333	,4070754	-0,15	0,881	-,8589864	,7367198
constante	-23,348	,3164173	-7,38	0,000	-2,954967	-1,714633

Gráfico 1 – Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de memória de acordo com o tipo de estimulação recebida

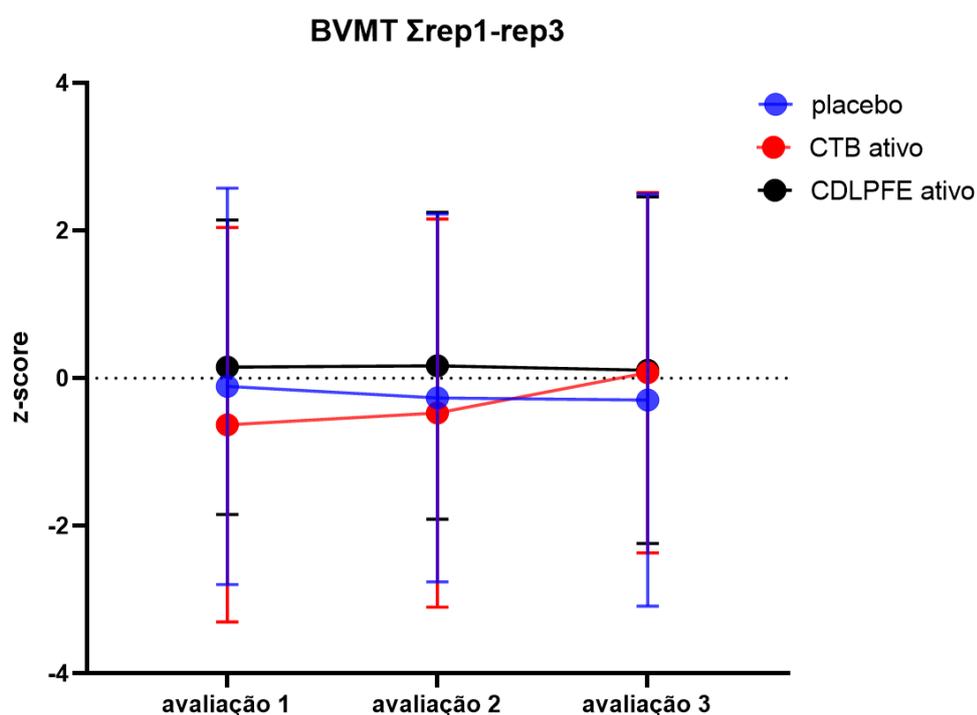


Na avaliação neuropsicológica referente à análise individual dos testes utilizados para a realização do índice de memória, (BVMT e RAVLT), nos resultados Z-score do BVMT total, no grupo ativo (CTB) n= 10, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1= 0,21$, $p= 0,74$) muito menos nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2= 1,14$ $p= 0,09$). No BVMT tardio, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1= 0,19$, $p= 0,81$) muito menos entre avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2= 0,63$ $p= 0,5$). No BVMT reconhecimento, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após

intervenção) ($\beta_1 = -0,2$, $p = 0,85$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,44$, $p = 0,73$).

No grupo ativo (CPFDLE) $n=13$, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,01$, $p = 0,99$), muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,06$, $p = 0,93$). No BVMT tardio, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,90$, $p = 0,28$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,54$, $p = 0,61$). No BVMT reconhecimento, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -1,72$, $p = 0,12$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,10$, $p = 0,95$). Porém, podemos observar que há uma interação de melhora marginal em relação ao tempo ($\beta_3 = 1,14$, $p = 0,085$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Análise resultados Z score teste neuropsicológico – BVMT de acordo com o tipo de estimulação recebida



Analisando os resultados Z-score, do RAVLT total, no grupo ativo (CTB) $n=10$, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,35$, $p = 0,5$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas

1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,49$ $p = 0,53$). No RAVLT tardio, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,05$, $p = 0,95$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,22$ $p = 0,71$). No RAVLT reconhecimento, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,33$, $p = 0,68$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,25$ $p = 0,72$).

No grupo ativo (CPFDLE) $n=13$, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = 0,80$, $p = 0,4$) e muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 0,13$, $p = 0,85$). No RAVLT tardio, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,65$, $p = 0,5$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -0,45$ $p = 0,6$). No RAVLT reconhecimento, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas, 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,64$, $p = 0,76$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -1,9$ $p = 0,43$).

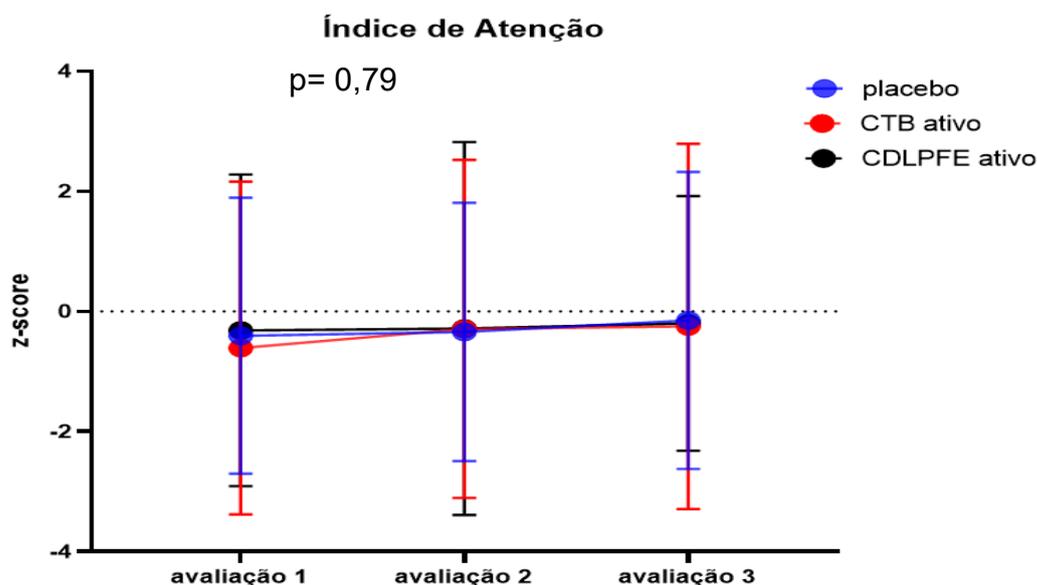
Em relação aos resultados relacionados ao objetivo primeiro objetivo secundário: comparar o resultado do índice de atenção nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo).

Na avaliação neuropsicológica referente do índice de atenção, analisando os resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,33$, $p = 0,78$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 0,18$, $p = 0,69$) nem entre a análise de interação entre sessão e grupo ($\beta_3 = 0,45$, $p = 0,79$) (tabela 3 e Gráfico 3).

Tabela 3 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – atenção acordo com o tipo de estimulação recebida

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
avaliação neuropsicológica após intervenção (2)	-,334242	,474404	0,28	0,779	-1,063.239 ,7963905
avaliação neuropsicológica tardia (3)	,1807273	,4546625	0,40	0,691	-,7103949 1,071.849
constante	-2,028,667	,4496345	-4,51	0.000	-2,909,934 -1,147,399

Gráfico 3 - Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de atenção de acordo com o tipo de estimulação recebida



Em relação aos resultados relacionados ao segundo objetivo secundário, comparar o resultado do índice de funções executivas nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo).

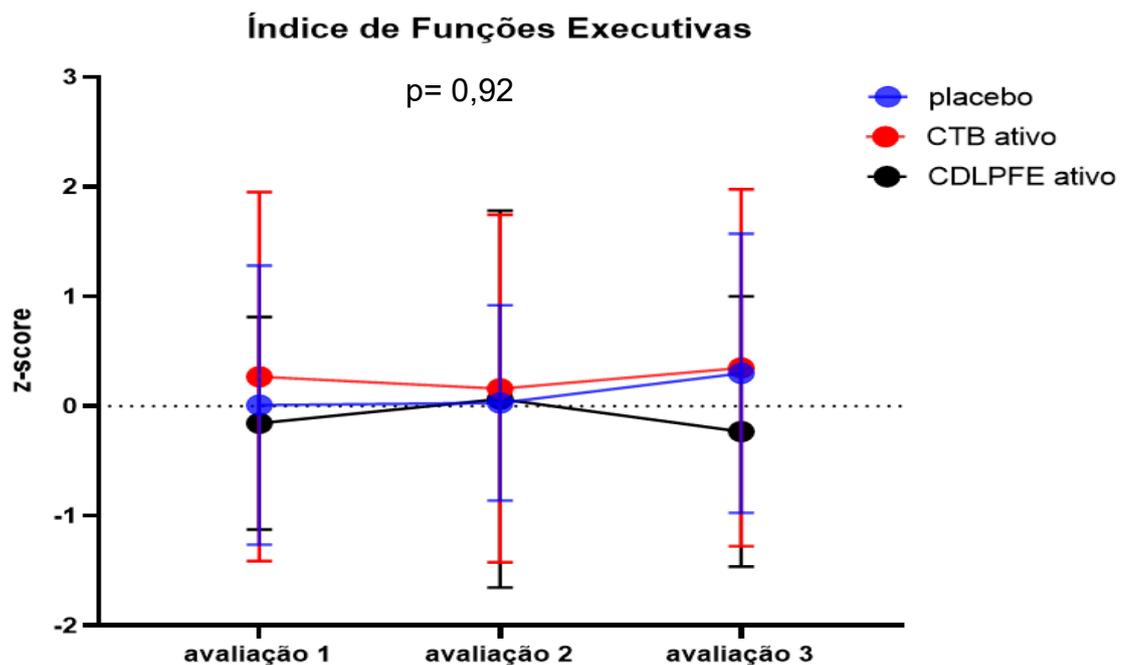
Na avaliação neuropsicológica referente do índice das funções executivas, analisando os resultados Z-score, não foi observada diferença significativa referente entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -0,44$, $p = 0,39$) muito

menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 0,33$, $p = 0,49$) nem entre a análise de interação entre sessão e grupo ($\beta_3 = 0,32$, $p = 0,92$) (Tabela 4 e Gráfico 4).

Tabela 4 – Análise resultados Z-score testes neuropsicológicos – função executiva de acordo com o tipo de estimulação recebida

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
avaliação neuropsicológica após intervenção (2)	-,4362091	,5141158	-0,85	0,396	-1,443,858 ,5714394
avaliação neuropsicológica tardia (3)	-,3249909	,4646005	-0,70	0,484	-1,235,591 ,5856093
constante	-,8894	,3587725	-2,48	0,013	-1,592,581 -,1862188

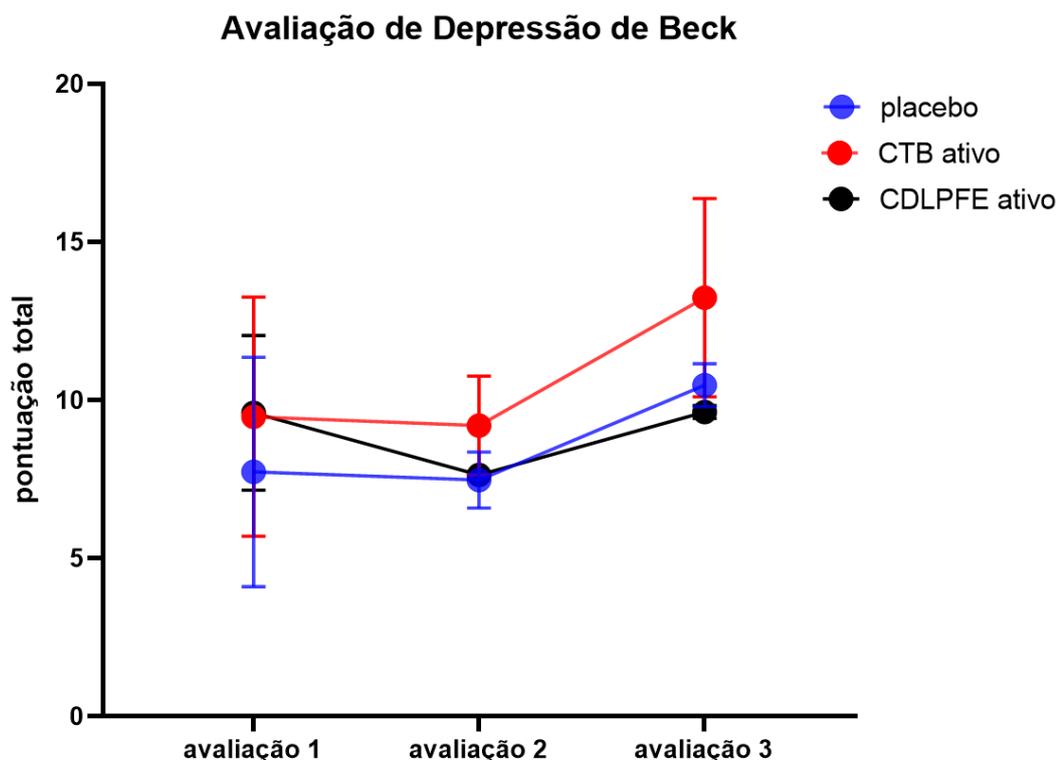
Gráfico 4 - Análise resultados Z score dos testes neuropsicológicos para o índice de função executiva de acordo com o tipo de estimulação recebida



Em relação aos resultados relacionados aos inventários de depressão (BDI) no grupo ativo (CTB) $n = 10$, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção), 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo). Nos resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = 0,36$, $p = 0,86$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = 3,60$, $p = 0,35$).

No grupo ativo (CPFDLE) $n=13$, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção), 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo). Nos resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1 = -1,47$, $p = 0,5$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2 = -1,26$, $p = 0,77$). Porém, observa-se um aumento da depressão em todos os grupos (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Análise resultados Z-score teste neuropsicológico – BDI de acordo com o tipo de estimulação recebida

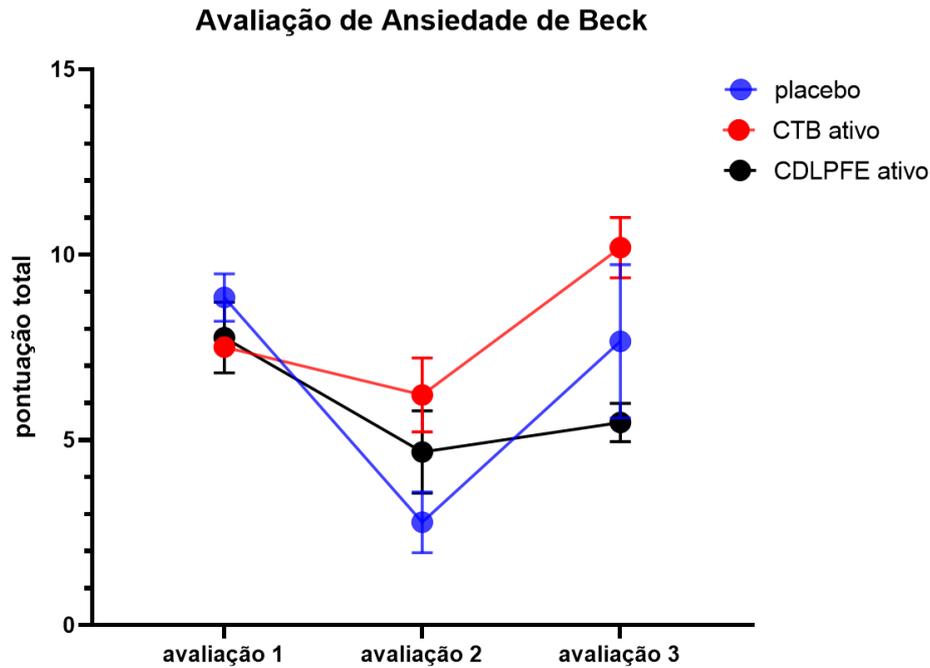


Em relação aos resultados relacionados aos inventários de ansiedade (BAI), no grupo ativo (CTB) $n=10$, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção), 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo). Nos resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1= 6,33$, $p= 0,01$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2= 6,17$, $p= 0,12$).

No grupo ativo (CPFDLE) $n=13$, nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção), 2 (logo após intervenção) e 3 (após 03 meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo). Nos resultados Z-score, não foi observada diferença significativa entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 2 (logo após intervenção) ($\beta_1= 2,55$, $p= 0,37$) muito menos entre as avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção) e 3 (após 3 meses do término da intervenção) ($\beta_2= -0,24$, $p= 0,96$). Porém, observa-se que durante as sessões todos os pacientes melhoraram (avaliação 2) e na avaliação

3, houve um aumento em todos os grupos tendo uma interação significativa em relação ao grupo 1 para o grupo 2 (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Análise resultados Z-score teste neuropsicológico – BAI acordo com o tipo de estimulação recebida



5.3 Resultados treino de memória

Em relação aos resultados relacionados ao terceiro objetivo secundário, analisar o desempenho dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante cinco sessões de treino cognitivo de memória concomitante a ETCC.

Não foi observada diferença significativa referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas no treino de memória (medida pelo tempo de resposta em segundos durante as tarefas) entre os três grupos ($\beta_1 = -0,24$, $p = 0,45$). Quando o tempo médio das respostas foi analisado entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo, também não foram observadas diferenças significativas ($\beta_1 = 4,32$, $p < 0,001$), porém observou-se efeito do nível da tarefa (quanto maior o nível e consequentemente a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta), ($\beta_2 = -1,00$, $p = 0,56$) (Tabela 5 e 6).

Tabela 5 – Análise resultados treino cognitivo memória – grupo

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
nível						
grupo	-,2347206	,3044905	-0,77	0,441	-,831511	,3620697
constante	4,049109	,3717001	10,89	0,000	3,32059	3,32059

Tabela 6 – Análise resultados treino cognitivo de memória – tempo de reação

Tempo reação	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
nível	4,32027	,6250396	6,91	0,000	3,095215	5,545325
grupo	1,006684	1,69383	0,59	0,552	-2,313161	4,326529
constante	13,98342	3,274559	4,27	0,000	7,565402	20,40144

5.4 Resultados treino de atenção

Em relação aos resultados relacionados ao quarto objetivo secundário, analisar o desempenho dos grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFLE) e 3 (placebo) medido pelo nível de dificuldade da tarefa e o tempo de resposta durante 05 sessões de treino cognitivo de atenção concomitante a ETCC.

Não foi observada diferença significativa referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas no treino de atenção (medida pelo tempo de resposta em segundos durante as tarefas) entre os três grupos ($\beta_1=0,03$, $p=0,07$). Quando o tempo médio das respostas foi analisado entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo, também não foram observadas diferenças significativas ($\beta_1=-0,76$, $p=0,64$), porém observou-se efeito do nível da tarefa (quanto maior o nível e conseqüentemente a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta), ($\beta_2= -1,31$, $p<0,001$) (Tabela 7 e 8).

Tabela 7 – Análise resultados treino cognitivo atenção – grupo

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
nível						
grupo	,0349895	,5224032	0,07	0,947	-,9889019	1,058881
constante	8,066678	,6507212	12,40	0,000	6,791288	9,342068

Tabela 8 – Análise resultados treino cognitivo atenção – tempo de reação

Tempo reação	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
tratamento	-,7630304	1,651959	-0,46	0,644	-4,00081	2,474749
nível	1,309937	,0826687	15,85	0,000	1,147909	1,471964
constante	-,7460643	1,527918	-0,49	0,625	-3,740728	2,248599

5.5 Controle de cegamento

Para verificar a acurácia do controle de cegamento do estudo, a avaliação de cegamento foi realizada a partir da análise de proporção Qui-Quadrado. Todos os participantes ao término da terceira avaliação neuropsicológica, responderam ao questionário referente ao controle de cegamento. Considerando as respostas: 1 (estimulação ativa) - grupos ETCC ativo (CTB n=10), CDLPFE (n=13), 2 (estimulação placebo) - ETCC placebo (n=11) e resposta 3 (não sei) dos Dez participantes (91%) do grupo ETCC placebo e 22 participantes do grupo ETCC ativo (96%) responderam que a estimulação recebida foi ativa. O resultado mostrou que não houve diferença entre os grupos ($p= 1,00$).

Tabela 9 – Cegamento

	placebo n=11	ativo n=23
estimulação ativa	10 (91)	22 (96)
estimulação placebo	0 (0)	0(0)
não sei	1 (9)	1 (4)
teste Qui-quadrado (P)	1	

5.6 Segurança

Os participantes foram questionados em todas as sessões de estimulação e treino cognitivo sobre os efeitos adversos. Esses dados foram monitorados quanto à sua gravidade, e o momento em que ocorreu (durante as sessões) ou após a sessão. Os participantes não apresentaram nenhum efeito adverso grave. Com relação aos eventos adversos leves, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB) x 3 (placebo) ($p=0,88$), em relação aos grupos 2 (ETCC ativa CPFLE) x 3 (placebo) ($p=0,7$) e em relação aos grupos 1 (ETCC ativa – CTB) x 2 (ETCC ativa CPFLE) ($p=0,69$).

Tabela 20 – Efeitos adversos

	placebo n=11	ativo CTB n=10	ativo CPFDLE n=13
Dor de cabeça	0,9%	0%	8,4%
Dor no pescoço	0%	0%	0,7%
Dor no escalpo	0%	0%	1,5%
Formigamento	0,9%	1%	3,0%
Coceira	0,9%	0%	2,3%
Sensação de queimação	0%	0%	0,7%
Vermelhidão na pele	2,7%	11%	1,5%
Sonolência	0%	1%	13,8%
Problemas de concentração	0%	0%	3,0%
Mudança aguda de humor	0%	0%	3,0%
Outros (especificar)	0%	0%	0%

Também, foi observada a análise da qualidade do sono dos participantes através do inventário da qualidade de sono Pittsburgh e não foi observada nenhuma alteração significativa.

6. DISCUSSÃO

Devido à falta de consenso e à escassez na literatura sobre os efeitos do treino cognitivo concomitante à estimulação ETCC em pacientes com TCE, o objetivo deste estudo foi comparar o resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas 1 (pré-intervenção, 2 (logo após intervenção) e 3 (após três meses do término da intervenção) e entre os grupos 1 (ETCC ativa – CTB), 2 (ETCC ativa CPFDLE) e 3 (placebo).

Desta forma, a hipótese de que haveria pelo menos uma diferença entre os grupos que receberam ETCC ativa (grupos 1 e 2) ou placebo (grupo 3), no resultado do índice de memória nas avaliações neuropsicológicas (1, 2 e 3).

Tal proposta foi realizada a fim de contribuir com o desenvolvimento de tratamentos de reabilitação baseados em evidências, investigando se a utilização da ETCC sobre os parâmetros (CTB e DLCPFE) com treino cognitivo concomitante melhora o desempenho da memória dos pacientes com TCE^{145,146}, uma vez que a perda de memória é uma queixa frequente¹⁴⁷. Há evidências de que a ETCC apresenta uma melhora cognitiva principalmente na memória de pacientes após TCE^{148,149}. Estudos anteriores demonstram que a ETCC anódica melhora o desempenho da memória em tarefas de recordação associativa, memorização de palavras, nomeação de figuras, recordação de palavras^{150, 151}. Porém, até o momento apenas dois estudos utilizaram a ETCC e treino cognitivo e não foram realizados concomitantemente^{152, 32}.

Em um estudo anterior¹⁵³, foi evidenciado que a ETCC não induz a despolarização de neurônios quando estes não estão perto do limiar. Sendo assim, é pouco provável que os neurônios que não estão envolvidos na tarefa em questão descarreguem. Por isso a importância de aplicar a ETCC concomitante a uma tarefa específica (no caso deste estudo a utilização do treino cognitivo), a fim de atingir um determinado circuito⁸³.

Neste estudo, consideramos o TCE grave e o TCE moderado como possibilidade da amostra, pois estes são agrupados em muitos estudos para efeitos de investigação.

6.1 A escolha do protocolo para pacientes com TCE moderado e grave

Os aspectos considerados para a escolha do protocolo e do público-alvo deste estudo considerou publicações anteriores que observaram longitudinalmente no TCE a função do tempo e a evolução cognitiva desses pacientes^{35, 7, 96}.

Nos primeiros 12 meses após o TCE, ocorrem as principais alterações em nível celular e molecular no sistema nervoso central, sendo que nos primeiros três meses as evidências de resolução do edema cerebral, inflamação, neuroplasticidade e remielinização são claras¹⁵⁴.

A desregulação neuroquímica após TCE está relacionada à disfunção mitocondrial presente no metabolismo energético⁶, ocasionando formações de edemas, excitotoxicidade neuronal, apoptose e neuroinflamações¹⁵⁵.

Em relação às características cognitivas no TCE, os primeiros meses são acometidos de intensas alterações no desempenho cognitivo dos pacientes, podendo ser minimizado após o primeiro ano de TCE¹⁵⁶. Diante de tais perspectivas, optou-se por selecionar pacientes com no mínimo seis meses após TCE, a fim de estimular o desenvolvimento de novas estratégias aprendidas após uma estimulação externa.

Partindo desse pressuposto, um dos distúrbios mais importantes acometidos no domínio cognitivo é o de memória, atenção e funções executivas. Por isso, este estudo os consideraram como os principais para análise. Desta maneira, o protocolo foi desenvolvido considerando a literatura a respeito da reabilitação cognitiva em pacientes com TCE^{156, 32, 33, 106}.

Durante o estudo, ao analisar os resultados obtidos nas avaliações neuropsicológicas em relação a ansiedade e depressão, podemos observar que todos os participantes tiveram um melhora durante o período da intervenção e uma piora após os três meses. Tais características também são observadas na literatura em pacientes com TCE¹⁵⁷.

No que diz respeito aos pacientes com ansiedade, uma meta-análise não evidenciou estatisticamente a redução da ansiedade quando esta foi tratada com ETCC¹⁵⁸. Um outro estudo que investigou a ETCC para pacientes com zumbido no ouvido, depressão e ansiedade demonstrou redução estatisticamente significativa do zumbido e para a depressão leve, mas não para a ansiedade¹⁵⁹.

Tais evidências podem corroborar os achados deste estudo que verifica a permanência dessas características nos participantes.

Este estudo deverá contribuir com achados importantes sobre a utilização das ferramentas de reabilitação combinadas, para melhorar a memória de pacientes com TCE moderado e grave.

6.2 Os efeitos cognitivos do treino durante a ETCC sobre a memória, atenção e função executiva

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado que avaliou os efeitos cognitivos com a avaliação neuropsicológica, do treino cognitivo concomitante à ETCC.

O desfecho principal foi o desempenho dos participantes em relação ao índice de memória e não foi encontrado efeito significativo em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 ($p=0,72$) e avaliação neuropsicológica 1 e 3 ($p=0,89$) e entre os grupos 1, 2 e 3, os testes utilizados para análise do índice de memória episódica foram (RAVLT (A1 – A5 e A7) e BVMT).

Diante dos resultados, não houve melhora no índice de memória dos participantes, não confirmando, desta forma, a hipótese principal.

Em relação ao desempenho dos participantes no índice de atenção, também não foi encontrado efeito significativo em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 ($p=0,78$) e avaliação neuropsicológica 1 e 3 ($p=0,69$) e entre os grupos 1, 2 e 3, os testes utilizados para análise do índice de atenção foram (TMT A, *Symbol Digit* e *Stroop C*).

Em relação ao desempenho dos participantes no índice de função executiva, também não foi encontrado efeito significativo em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 ($p=0,39$) e avaliação neuropsicológica 1 e 3 ($p=0,49$) e entre os grupos 1, 2 e 3, os testes utilizados para análise do índice de função executiva foram (FAS/Animais, TMT B, Dígitos, Sequência Números e Letras).

No que concerne ao desempenho dos participantes em relação ao treino cognitivo de memória, não foi encontrada diferença significativa referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas ($p=0,45$) e entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo também não foram observadas diferenças significativas ($p<0,001$); porém, observou-se efeito do nível da tarefa (quanto maior o nível e consequentemente a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta), ($p=0,56$).

Com respeito ao desempenho dos participantes no treino cognitivo de atenção, não foi encontrada diferença significativa referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas ($p=0,07$). E entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo, também não foram observadas diferenças significativas ($p=0,64$); no entanto, observou-se efeito do nível da

tarefa (quanto maior o nível e conseqüentemente a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta), ($p < 0,001$).

Compreende-se que o sistema de memória tem sido especialmente relacionado ao córtex pré-frontal e hipocampo¹²³.

Tais avanços na investigação sobre a memória episódica permitem compreender as interações funcionais e estruturais entre as regiões cerebrais que suportam esta função (68). Conceitualmente, a memória episódica está sendo considerada como fator fundamental nas transformações ao longo da vida¹⁶⁰. De acordo com esta perspectiva, a investigação sobre memória episódica (e o hipocampo) tem evidenciados domínios, da percepção à linguagem e da empatia à resolução de problemas, que outrora eram considerados fora dos seus limites¹⁶¹. Sendo assim, pode-se compreender que ocorre uma interação estratégica na qual a memória operacional auxilia a memória episódica⁶⁵.

Portanto, consideramos que memória episódica contribui para as funções de outros domínios cognitivos, por isso a importância de considerá-la como objetivo primário deste estudo.

Em relação aos testes aplicados para análise do índice de memória episódica, estes possuem como critério de investigação a aprendizagem dos participantes, bem como a codificação (entrada da informação), a retenção e a evocação realizadas pelos participantes. Dessa maneira, a codificação do processo de aprendizagem busca estruturar a informação recebida, a fim de codificá-la e retê-la. A evocação e o reconhecimento são estratégias de análise para verificar quanto o participante consegue manter esta informação armazenada¹²³. Nos participantes observamos que a evocação e a codificação não estão boas, mas se obtiverem ajuda de pistas, estes conseguem apresentar uma melhora. Isto posto, a retenção pode estar adequada, porém, a codificação está ruim. Sendo assim, podemos sugerir que as técnicas de reabilitação devam considerar estímulos ou pistas para auxiliar os pacientes com TCE e sejam analisadas de acordo com as dificuldades de cada paciente.

Um estudo em pacientes com lesões pré-frontais bilaterais evidencia que estes apresentam dificuldades em tarefas de memória que exigem manipulação de informação, tendendo a perseverar nas respostas emitidas¹⁶². Estes pacientes tendem a apresentar erros padronizados de perseveração. Fato este que também pode ser observado nos participantes enquanto realizavam o treino cognitivo de memória e atenção.

Tais resultados podem ser provenientes das sequelas cognitivas após TCE, pois esta pode afetar a cognição e o comportamento, desestruturando as redes de conectividade funcional que norteiam a comunicação eficiente entre regiões cerebrais¹⁶³.

Um estudo que buscou caracterizar a complexidade do sistema e potenciais danos no trabalho da rede neural em pacientes com TCE evidenciou uma complexidade reduzida em múltiplas áreas cerebrais destes participantes¹⁶⁴.

Diante disso, acredita-se que estes foram alguns dos fatores que contribuíram para o resultado desta pesquisa.

No que se refere à seleção de informações, podemos considerar que estas também podem estar associadas aos processos atencionais e as funções executivas. Nestas funções, o córtex pré-frontal pode atuar como um selecionador de informações, atentando às que são relevantes e inibindo as irrelevantes¹⁶⁵.

Entre os domínios cognitivos que foram analisados no estudo, o processo atencional e o funcionamento executivo podem ser caracterizados ao desempenho de autorregulações, como controle de impulsos, planejamento, raciocínio, contribuindo também com a memória operacional^{166, 161}. Os lobos frontais são considerados responsáveis pelos aspectos decisivos dessas habilidades¹⁶² e têm sido demonstrados amplamente afetados em pacientes com TCE¹⁶⁷.

Portanto, o perfil neuropsicológico dos participantes, bem como sua história clínica são compatíveis com o comprometimento funcional. A presença do $QI \geq 70$, dos participantes atesta a ausência de síndrome demencial¹²³ e evidencia a discrepância entre o potencial intelectual dos participantes e o funcionamento social e laborativo comprometido.

Desse modo, as sequelas do TCE podem ser determinantes em indivíduos que não apresentam diminuição da capacidade cognitiva global.

Algumas particularidades no presente estudo poderiam auxiliar na compreensão da ausência do efeito terapêutico evidenciando: perfil da amostra com TCE moderado e grave (escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar com média de 8,5 grupo placebo e 7,6 nos grupos ativos) e preponderância nos transtornos cognitivos basais antes da intervenção. Isto sugere que a magnitude da lesão encefálica pode ter limitado o efeito da ação terapêutica do treino cognitivo concomitante à ETCC. Por conseguinte, estudos adicionais com pacientes com TCE de menor gravidade poderão evidenciar efeitos significativos.

Em relação a análise de ansiedade e depressão observou-se aumento em todos os grupos na avaliação 3, estes fatos podem ter ocorrido devido à ausência de segmento do tratamento.

6.3 Segurança e tolerabilidade

A técnica da ETCC tem sido utilizada em diversos estudos na última década e questões relacionadas à segurança sempre são fundamentais para a ampliação da indicação da estimulação.

Por isso este ensaio clínico teve como medida de segurança a utilização do exame de EEG quantitativo em todos os pacientes antes e depois de iniciar o protocolo de estimulação da ETCC a fim de verificar a viabilidade da participação no estudo. Analisando o potencial risco de indução de crises, considerando que o TCE pode induzir cronicamente o aumento da excitabilidade neuronal e conseqüentemente, o risco de crises¹⁶⁸.

Em relação aos efeitos adversos da ETCC, até o momento nenhum efeito adverso grave foi relatado¹²⁰. Desta forma, a amperagem adotada bem como, o tamanho das esponjas, o posicionamento do eletrodo, a duração, a intensidade da corrente e carga total aplicada na estimulação tem papel fundamental nos parâmetros de segurança para esta técnica²⁵.

Mesmo considerando que esta técnica de estimulação não induz o disparo neuronal de forma direta, ainda é improvável que os tais parâmetros adotados atinjam níveis de excitotoxicidade²⁵.

Sobre a duração da sessão, percebe-se uma relação entre o tempo da estimulação e o efeito pós-estimulatório²³. Diante disto o intervalo entre cada sessão deve ser suficientemente longo para prevenir efeitos cumulativos¹⁶⁹. Desta forma, o protocolo adotado neste estudo respeitou o período de intervalo de 24 horas para o paciente receber a próxima estimulação¹⁷⁰.

Outro aspecto fundamental para a elaboração do protocolo é relacionado ao número de sessões de estimulação, pois estas podem ter um efeito cumulativo¹⁷¹. No entanto ainda não há um consenso sobre o limite mínimo ou máximo das sessões. Desta forma nosso estudo optou por realizar 10 sessões de estimulação com duração de duas semanas (de segunda a sexta), sendo uma sessão por dia de 20 minutos com intensidade de 2mA.

Nestes moldes, a ETCC mostrou ser um método tolerável e seguro de neuromodulação não-invasiva para os participantes deste estudo. Não foi evidenciado nenhum efeito adverso grave e em relação aos efeitos adversos moderados e leves, nos grupos placebo e ativo, a maior parte dos efeitos adversos foram leves, nenhum dos participantes relatou a permanência da queixa por mais de 24 horas, evidenciando que a frequência de eventos leves deste estudo, são similares aos estudos anteriores. Portanto, considerando os resultados ausentes de efeitos adversos graves acredita-se que a ETCC (CTB e CPFLE), aplicada concomitante ao treino cognitivo, é tolerável e segura em pacientes com TCE moderado e grave.

6.4 Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo pode ser o poder da amostra, bem como as restrições de sexo, idade, escolaridade e severidade do TCE. O estudo considerou os tipos de TCE moderado e grave como único para efeitos de investigação.

7. Perspectivas Futuras

O presente trabalho traz algumas análises para responder questões acometidas após o TCE, no entanto, também emergem muitas outras, por consequência, buscar a explicação para ausência de significância da resposta para este protocolo certamente requer novos estudos, a fim de aprofundar tal investigação.

Em relação ao protocolo de estimulação ETCC, seria uma alternativa realizar estudos com apenas uma modalidade de estimulação. É possível que outros estudos com maior tamanho amostral tenham um poder maior para analisar eventuais padrões cognitivos diferentes de pacientes com TCE¹⁷⁰.

Salientamos que são necessários mais estudos clínicos randomizados para evidenciar a eficácia clínica da ETCC + treino cognitivo.

7. CONCLUSÕES

- a) Não foi encontrado efeito significativo em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 e avaliação neuropsicológica 1 e 3 e entre os grupos 1, 2 e 3, dos testes utilizados para análise do índice de memória episódica, não confirmando desta forma a hipótese principal.
- b) Não foi encontrado efeito significativo quanto ao índice de atenção em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 e avaliação neuropsicológica 1 e 3 e entre os grupos 1, 2 e 3.
- c) Não foi encontrado efeito significativo quanto ao índice de função executiva em relação à análise cognitiva entre a avaliação neuropsicológica 1 e 2 e avaliação neuropsicológica 1 e 3 e entre os grupos 1, 2 e 3.
- d) Não foi encontrada diferença significativa em relação ao treino cognitivo de memória, referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas e entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo; porém, observou-se efeito do nível da tarefa (quanto maior o nível e, conseqüentemente, a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta).
- e) Não foi encontrada diferença significativa em relação ao treino cognitivo de atenção, referente ao tempo de reação médio dos participantes ao longo das tarefas e entre os grupos ETCC ativo versus ETCC placebo; porém, observou-se efeito do nível da tarefa (quanto maior o nível e, conseqüentemente, a dificuldade da tarefa, maior o tempo médio de resposta).
- f) A ETCC foi segura em relação para pacientes com TCE moderado e grave, nenhum efeito adverso grave foi evidenciado.

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA (x) 1 () 2- tDCS e TCE - Versão I

Data Avaliação: ____/____/____

Nome:			
RGHC:	Data de Nascimento: ____/____/____	Idade:	Estado Civil:
Telefones:	Escolaridade:	Profissão:	
Trauma:	Data do Trauma: ____/____/____		
Medicações atuais:			
Antecedentes pessoais (doenças, internações, cirurgias):			
Sequelas pós TCE:			
Lateralidade:..... Uso de Álcool SIM (.....) NÃO (.....) Uso de drogas SIM() NÃO ()			
Após o acidente você percebeu problemas de audição? SIM () NÃO (); Problemas no olfato? SIM () NÃO (); Problemas na gustação? SIM () NÃO (); Problemas na visão? SIM () NÃO (); percebeu-se mais irritado () SIM () NÃO; Impaciente () SIM () NÃO; Distúrbios do Sono () SIM () NÃO.			

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO BECK	
Mínimo: 0 – 11	Leve: 12 – 19
Moderado: 20 – 35	Grave: 36 – 63
INVENTÁRIO DE ANSIEDADE BECK	
Mínimo: 0 – 7	Leve: 8 – 15
Moderado: 16 – 25	Grave: 26 – 63

Observação (anotar todos os fatores que o paciente descrever – perda memória, não conseguir dormir, não conseguir se alimentar, dores etc.

(Assinatura e carimbo do pesquisador)

VOCABULÁRIO – WAIS – III1 CENTAVO []
.....2 CAMA []
.....3 NAVIO []
.....4 CONSERTAR []
.....5 TERMINAR []
.....6 REUNIR []
.....7 TRANQUILO []
.....8 ALMOÇO []
.....9 GERAR []
.....10 INVERNO []
.....11 REMORSO []
.....12 CONSUMIR []
.....13 SANTUÁRIO []
.....14 EVOLUIR []
.....15 COMPAIXÃO []
.....16 DIVERSO []
.....17 CONFIDÊNCIA []
.....18 AMUADO []
.....19 SENTENÇA []
.....20 ONTEM []
.....21 AUDACIOSO []
.....22 DESIGNAR []
.....23 OBSTRUIR []
.....24 COLÔNIA []
.....

25 PONDERAR []

.....

26 PLAGIAR []

.....

27 RELUTANTE []

.....

28 TANGÍVEL []

.....

29 NEFASTO []

.....

30 BALADA []

.....

31 INTREPIDEZ []

.....

32 ÉPICO []

.....

33 INVECTIVA []

.....

MATRIZES – WAIS - III (A. 2 B. 5 C. 4)

1. 3	4. 2	7. 1	10. 5	13. 2	16. 2	19. 1	22. 2	25. 3
2. 3	5. 3	8. 4	11. 1	14. 3	17. 3	20. 4	23. 2	26. 5
3. 2	6. 5	9. 4	12. 1	15. 2	18. 5	21. 1	24. 3	

Total Vocabulário:.....

Total R. Matricial:.....

QI estimado:

Classificação:.....

Ordem Direta		Ordem Indireta	
1-7		2-4	
6-3		5-7	
5-8-2		4-1-5	
6-9-4		6-2-9	
6-4-3-9		3-2-7-9	
7-2-8-6		4-9-6-8	
4-2-7-3-1		1-5-2-8-6	
7-5-8-3-6		6-1-8-4-3	
6-1-9-4-7-3		5-3-9-4-1-8	
3-9-2-4-8-7		7-2-4-8-5-6	
5-9-1-7-4-2-8		8-1-2-9-3-6-5	
4-1-7-9-3-8-6		4-7-3-9-1-2-8	
3-8-2-9-5-1-7-4		7-2-8-1-9-6-5-3	
5-8-1-9-2-6-4-7		9-4-3-7-6-2-5-8	
2-7-5-8-6-2-5-8-4			
7-1-3-9-4-2-5-6-8			

OD.....+Ol.....=.....
 pond:..... classif:

RAVLT Versão I – Rey Auditory Verbal Learning Test

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	LISTA B	B1	A6	A7	EVC. TARDIA	RECONHECIMENTO RAVLT					
Tambor						Carteira				Tambor	Sino (a)		Tio (af)		Feixe(fb)	
Cortina						Guarda				Cortina	Janela (as)		Toalha (b)		Jardim (a)	
Sino						Ave				Sino	Chapéu (a)		Cortina (a)		Óculos (b)	
Café						Sapato				Café	Música (as)		Flor (fa)		Bota (sb)	
Escola						Forno				Escola	Guarda (b)		Cor (a)		Sapato (b)	
Pai						Montanha				Pai	Nariz (a)		Carteira (b)		Professor (as)	
Lua						Óculos				Lua	Chuva (sb)		Canhão (b)		Forno (b)	
Jardim						Toalha				Jardim	Escola (a)		Giz (as)		Ninhio (sb)	
Chapéu						Nuvem				Chapéu	Papel (fa)		Igreja (b)		Filho (as)	
Cantor						Barco				Cantor	Lápis (b)		Peru (a)		Tambor (a)	
Nariz						Carneiro				Nariz	Lar (as)		Torno (fb)		Rapé (fa)	
Peru						Canhão				Peru	Peixe (b)		Barco (b)		Carneiro (b)	
Cor						Lápis				Cor	Lua (a)		Estola (fa)		Rio (a)	
Casa						Igreja				Casa	Pino (fa)		Pai (a)		Intrusões	
Rio						Peixe				Rio	Rua (fa)		Água (as)			
Total						Total				Total	Ave (b)		Cantor (a)			
Média						Média				Média	Montanha (b)		Bule (as)			
DP						DP				DP	Café (a)		Nuvem (as)			

FAS

F _____

A _____

S _____

Agora faremos uma atividade parecida, porém você deverá falar o maior número de animais possível, começando com qualquer letra, vale qualquer tipo de bicho. Você terá 1 minuto e pode começar.

Categoria (animais) _____

<p>Soma das Palavras (F+A+S) (_____/_____/____):_____</p> <p>Zs= _____ (res. Pacte) - _____ (média) = _____ _____ (DP)</p> <p>Percentil: _____ Classificação: _____</p>	<p>Animal (____)</p> <p>Zs= _____ (res. Pacte) - _____ (média) = _____ _____ (DP)</p> <p>Percentil: _____ Classificação: _____</p>
---	--

SYMBOL DIGIT

1	5	2	1	3	6	2	4	1	6	/	2	1	6	1	2	4	6	1	2	5	6	3	4	1	2	6	9	4	3	8	4	5	7	8	1	3	7	4	8	5
2	9	3	4	7	2	4	5	1	6	4	1	5	6	7	9	8	3	6	4	9	5	8	3	6	7	4	5	2	3	7	9	2	8	1	6	9	7	2	3	
6	4	9	1	7	2	5	6	8	4	2	8	7	9	3	7	8	5	1	9	2	1	4	3	6	5	2	1	6	4	2	1	6	9	7	3	5	4	1	9	
Ponto: _____ Zscore: _____ Perc: _____ Classic: _____																																								

SEQUÊNCIA DE NÚMEROS E LETRAS (WAIS-III)

Tentativa	Itens / Respostas	Pontos na tentativa (0 ou 1)	Pontos no item (0, 1, 2 ou 3)
1.1	L-2 (2-L)		
2	B-5 (5-B)		
3	6-P (6-P)		
2.1	H-1-8 (1-8-H)		
2	R-4-D (4-D-R)		
3	F-7-L (7-F-L)		
3.1	V-1-J-5 (1-5-J-V)		
2	T-9-A-3 (3-9-A-T)		
3	7-N-4-L (4-7-L-N)		
4.1	5-P-3-Y-9 (3-5-9-P-Y)		
2	8-D-6-G-1 (1-6-8-D-G)		
3	K-2-C-7-S (2-7-C-K-S)		
5.1	W-8-H-5-F-3 (3-5-8-F-H-W)		
2	6-G-9-A-2-S (2-6-9-A-G-S)		
3	M-4-E-7-Q-2 (2-4-7-E-M-Q)		
6.1	5-T-9-J-2-X-7 (2-5-7-9-J-T-X)		
2	E-1-H-8-R-4-D (1-4-8-D-E-H-R)		
3	R-3-B-4-Z-1-C (1-3-4-B-C-R-Z)		
7.1	5-H-9-S-2-N-6-A (2-5-6-9-A-H-N-S)		
2	D-1-R-9-B-4-K-3 (1-3-4-9-B-D-K-R)		
3	7-M-2-T-6-F-1-Z (1-2-6-7-F-M-T-Z)		

Inventário de Depressão de Beck

Nome: _____ Idade: _____ Estado Civil: _____

Profissão: _____ Escolaridade: _____ Data de aplicação: ___/___/___

Pontuação: _____

Instruções

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 e o item 18.

<p>1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p>	<p>7. Autoestima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.</p>
<p>2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas deem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p>	<p>8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p>
<p>3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p>	<p>9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.</p>
<p>4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.</p>	<p>10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p>
<p>5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p>	<p>11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.</p>
<p>6. Sentimento de punição 0 Não me sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).</p>	<p>12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.</p>
<p>13. Indecisão 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes. 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.</p>	<p>18. Alterações de apetite 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1ª Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.</p>

<p>2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.</p>	<p>1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2ª Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3ª Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo.</p>
<p>14. Desvalorização 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor.</p>	<p>19. Dificuldade de concentração 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem com habitualmente. 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.</p>
<p>15. Falta de Energia 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costuma ter. 2 Não tenho energia suficiente par fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada.</p>	<p>20. Cansaço ou fadiga 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.</p>
<p>16. Alterações no padrão de sono 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1ª Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2ª Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3ª Durmo a maior parte do tempo. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.</p>	<p>21. Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) do que costumava estar. 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
<p>17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo.</p>	<p>Subtotal da página 1: _____ Subtotal da página 2: _____ Pontuação total: _____ Classificação: _____</p>

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

(BECK-A)

Data: ____ / ____ / ____

Checado por: _____

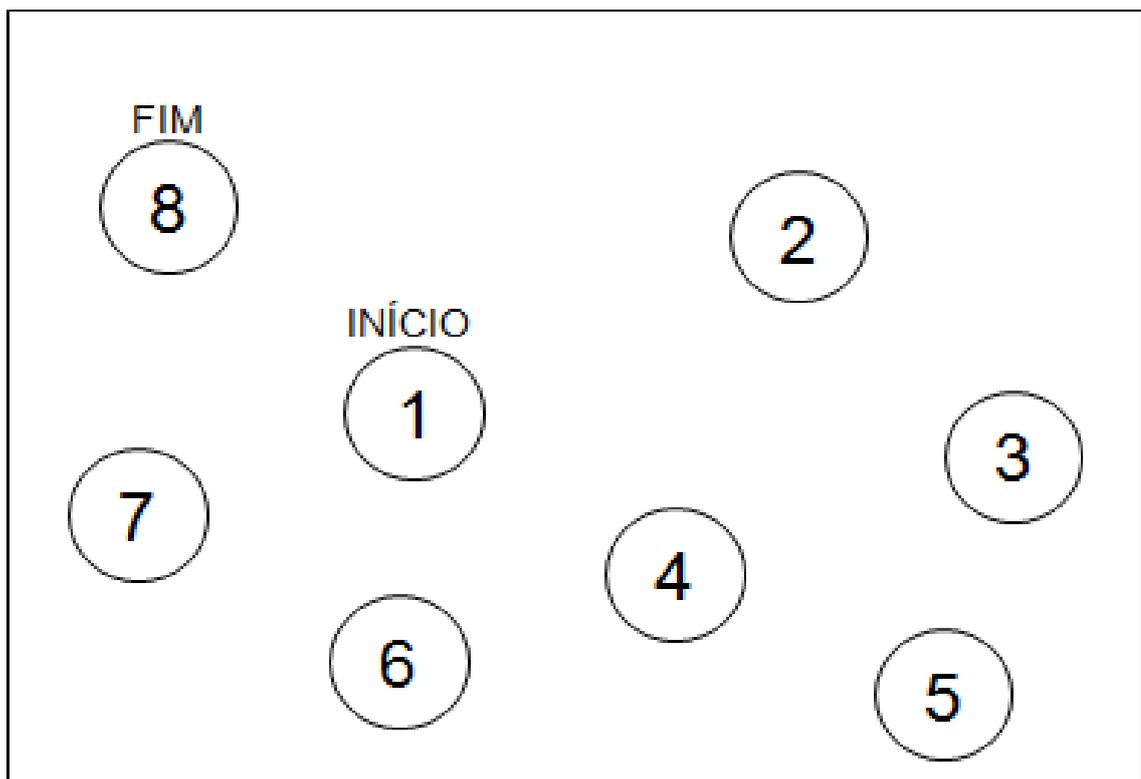
Abaixo temos uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Favor preencher cada item da lista cuidadosamente. Indique agora os sintomas que você apresentou durante A ÚLTIMA SEMANA INCLUINDO HOJE. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma.

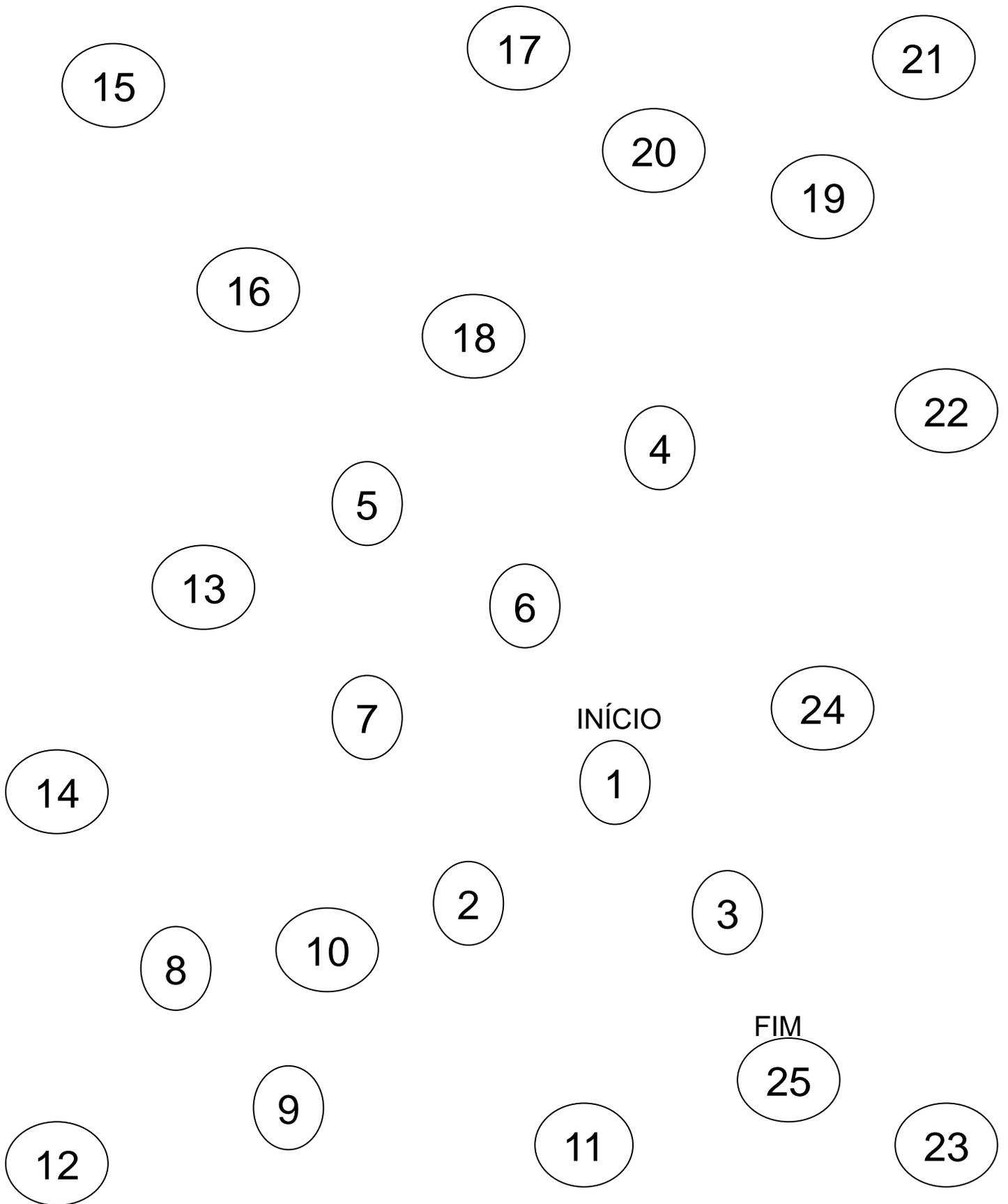
	0	1	2	4
	<u>Ausente</u>	Suave, não me incomoda muito	<u>Moderado</u> , é desagradável mas consigo suportar	<u>Severo</u> , quase não consigo suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto abdominal				
19. Desmaios				
20. Rubor facial				
21. Sudorese (não devido ao calor)				

Desenvolvido por: BECK, A.T.; EPSTEIN, N.; et al. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J. Consult. Clin. Psychol. 1988; 56:893-897.

TRAIL MAKING TEST - ADULTO

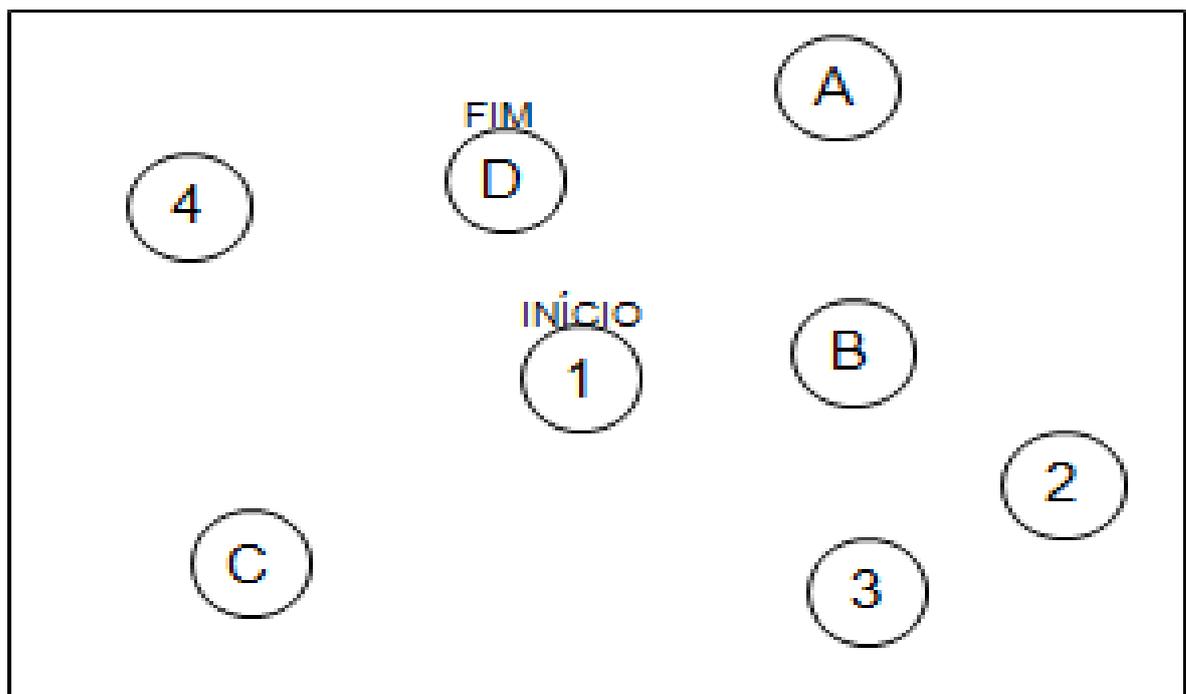
PARTE A EXEMPLO

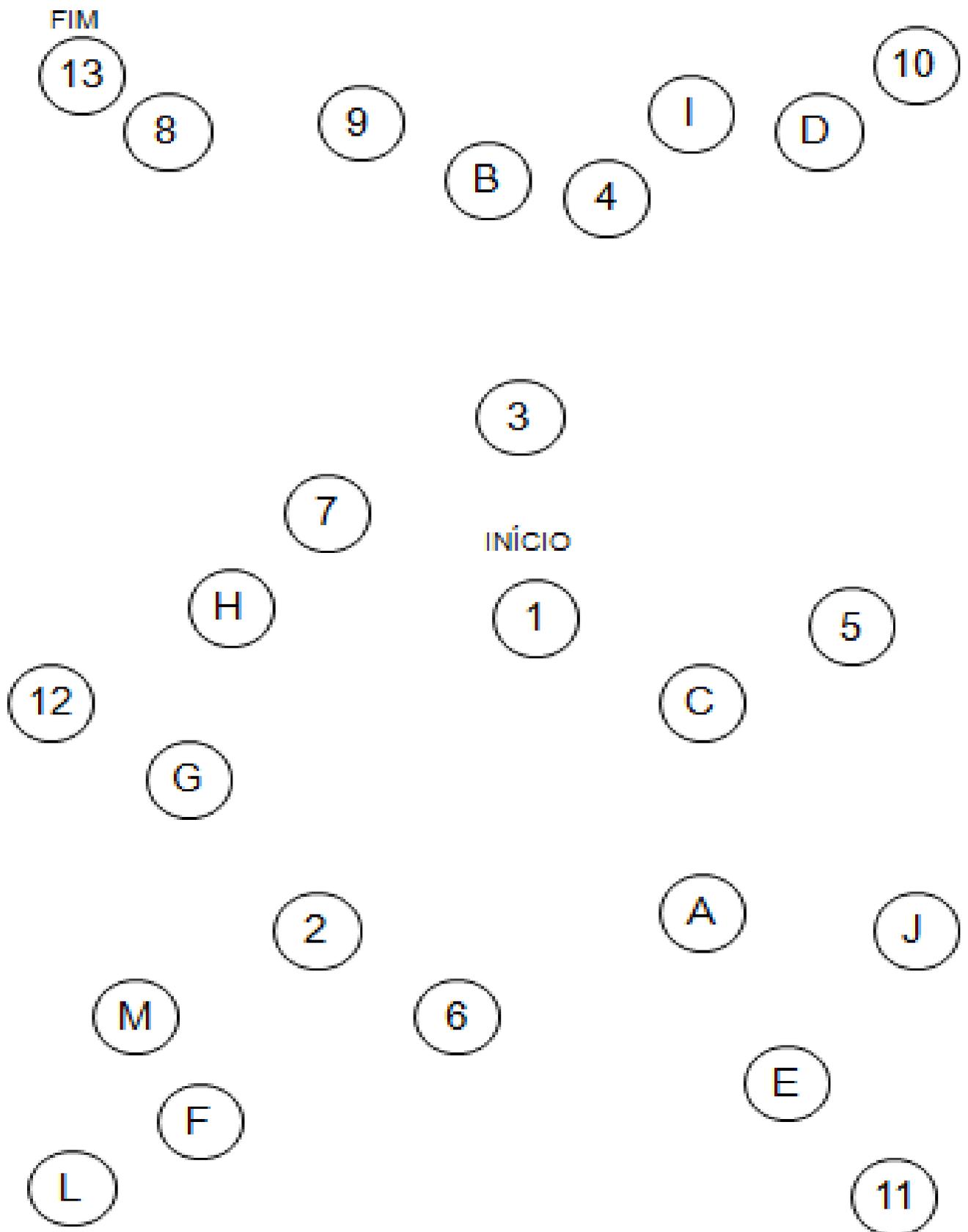




TRAIL MAKING TEST - ADULTO

PARTE B EXEMPLO





ANEXO 2
PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA () 1 (x) 2- tDCS e TCE – Versão II

Data Avaliação: ____/____/____

Nome:			
RGHC:	Data de Nascimento: ____/____/____	Idade:	Estado Civil:
Telefones:	Escolaridade:	Profissão:	
Trauma:			Data do Trauma: ____/____/____
Medicações atuais:			
Antecedentes pessoais (doenças, internações, cirurgias):			
Sequelas pós TCE:			
Lateralidade:..... Uso de Álcool SIM (.....) NÃO (.....) Uso de drogas SIM() NÃO () Após o acidente você percebeu problemas de audição? SIM () NÃO (); Problemas no olfato? SIM () NÃO (); Problemas na gustação? SIM () NÃO (); Problemas na visão? SIM () NÃO (); percebeu-se mais irritado () SIM () NÃO; Impaciente () SIM () NÃO; Distúrbios do Sono () SIM () NÃO.			

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO BECK	
Mínimo: 0 – 11	Leve: 12 – 19
Moderado: 20 – 35	Grave: 36 – 63
INVENTÁRIO DE ANSIEDADE BECK	
Mínimo: 0 – 7	Leve: 8 – 15
Moderado: 16 – 25	Grave: 26 – 63

Observação (anotar todos os fatores que o paciente descrever – perda memória, não conseguir dormir, não conseguir se alimentar, dores, etc..:

 (Assinatura e carimbo do pesquisador)

VOCABULÁRIO – WAIS – III1 CENTAVO []
.....2 CAMA []
.....3 NAVIO []
.....4 CONSERTAR []
.....5 TERMINAR []
.....6 REUNIR. []
.....7 TRANQUILO []
.....8 ALMOÇO []
.....9 GERAR []
.....10 INVERNO []
.....11 REMORSO []
.....12 CONSUMIR []
.....13 SANTUÁRIO []
.....14 EVOLUIR []
.....15 COMPAIXÃO. []
.....16 DIVERSO []
.....17 CONFIDÊNCIA. []
.....18 AMUADO []
.....19 SENTENÇA []
.....20 ONTEM []
.....21 AUDACIOSO. []
.....22 DESIGNAR []
.....23 OBSTRUIR. []
.....

24 COLÔNIA. []

.....

25 PONDERAR []

.....

26 PLAGIAR []

.....

27 RELUTANTE []

.....

28 TANGÍVEL []

.....

29 NEFASTO []

.....

30 BALADA []

.....

31 INTREPIDEZ. []

.....

32 ÉPICO []

.....

33 INVECTIVA []

.....

MATRIZES – WAIS - III (A. 2 B. 5 C. 4)

1. 3	4. 2	7. 1	10. 5	13. 2	16. 2	19. 1	22. 2	25. 3
2. 3	5. 3	8. 4	11. 1	14. 3	17. 3	20. 4	23. 2	26. 5
3. 2	6. 5	9. 4	12. 1	15. 2	18. 5	21. 1	24. 3	

Total Vocabulário:.....

Total R. Matricial:.....

QI estimado:

Classificação:.....

Ordem Direta		Ordem Indireta	
1-7		2-4	
6-3		5-7	
5-8-2		4-1-5	
6-9-4		6-2-9	
6-4-3-9		3-2-7-9	
7-2-8-6		4-9-6-8	
4-2-7-3-1		1-5-2-8-6	
7-5-8-3-6		6-1-8-4-3	
6-1-9-4-7-3		5-3-9-4-1-8	
3-9-2-4-8-7		7-2-4-8-5-6	
5-9-1-7-4-2-8		8-1-2-9-3-6-5	
4-1-7-9-3-8-6		4-7-3-9-1-2-8	
3-8-2-9-5-1-7-4		7-2-8-1-9-6-5-3	
5-8-1-9-2-6-4-7		9-4-3-7-6-2-5-8	
2-7-5-8-6-2-5-8-4			
7-1-3-9-4-2-5-6-8			

OD.....+OI.....=.....

pond:..... classif:

RAVLT Versão II – Rey Auditory Verbal Learning Test

MEMÓRIA IMEDIATA						INTERFERÊNCIA				Evc. tard		Reconhecimento RAVLT			
Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	LISTA B	B1	A6	A7						
BALÃO						CARRO				BALÃO	LUA		PATO		AULA
FLOR						MEIA				FLOR	GALO		CESTA		MILHO
SALA						PATO				SALA	FOGO		LIVRO		BOLO
BOCA						FOGO				BOCA	CHAPEU		PONTO		PEIXE
CHUVA						SOFÁ				CHUVA	VASO		FLOR		BOTÃO
MÃE						DOCE				MÃE	MESA		ISCA		LEITE
CIRCO						PONTO				CIRCO	LAGO		BOCA		MEIA

PEIXE						VASO				PEIXE		PORTA		CHUVA		JARDIM	
LUA						LIVRO				LUA		DENTE		CAIXA		SOFA	
CORPO						PORTA				CORPO		RIO		ROSA		FESTA	
CESTA						INDIO				CESTA		COR		CIRCO		DOCE	
LÁPIS						VACA				LÁPIS		INDIO		CARRO		SOL	
MESA						ROUPA				MESA		BALÃO		LÁPIS		MAE	
CHAPÉU						CAIXA				CHAPÉU		RUA		VACA		PAPEL	
MILHO						RIO				MILHO		PLANTA		SALA		MAR	
												ROUPA		FILHO		VENTO	
												CORPO		BOLA			

Interpretação dos Resultados	Média	DP	z	Classificação
Interferência B1 =				
Evocação pós interferência A6 =				
Evocação tardia A7 =				
∑ A1- A5 =				
Reconhecimento =				

Trail Making Test (Idade / Escolaridade)

Parte A **Zs=** _____ (Média) - _____ (t) = _____ (DP)

Parte B **Zs=** _____ (Média) - _____ (t) = _____ (DP)

Percentil: _____

Classificação: _____

Cartão 1

V R A M **Zs=**(Média) - (t) =(DP)

R M V A

A V R M Percentil:.....

M R A V Classificação:.....

R A V M

M V A R

Cartão 2

V R A M **Zs=**(Média) - (t) =(DP)

R M V A

A V R M Percentil:.....

M R A V Classificação:.....

R A V M

M V A R

Cartão 3

V R A M **Zs=**(Média) - (t) =(DP)

R M V A

A V R M Percentil:.....

M R A V Classificação:.....

R A V M

M V A R

FAS

F _____

A _____

S _____

Agora faremos uma atividade parecida, porém você deverá falar o maior número de animais possível, começando com qualquer letra, vale qualquer tipo de bicho. Você terá 1 minuto e pode começar.

Categoria (animais) _____

<p>Soma das Palavras (F+A+S) (_____/_____/_____) : _____</p> <p>Zs= _____ (res. Pacte) - _____ (média) = _____</p> <p>_____ (DP)</p> <p>Percentil: _____ Classificação: _____</p>	<p>Animal (_____) _____</p> <p>Zs= _____ (res. Pacte) - _____ (média) = _____</p> <p>_____ (DP)</p> <p>Percentil: _____ Classificação: _____</p>
--	---

SYMBOL DIGIT

<p>1 5 2 1 3 6 2 4 1 6 / 2 1 6 1 2 4 6 1 2 5 6 3 4 1 2 6 9 4 3 8 4 5 7 8 1 3 7 4 8 5 2 9 3 4 7 2 4 5 1 6 4 1 5 6 7 9 8 3 6 4 9 5 8 3 6 7 4 5 2 3 7 9 2 8 1 6 9 7 2 3 6 4 9 1 7 2 5 6 8 4 2 8 7 9 3 7 8 5 1 9 2 1 4 3 6 5 2 1 6 4 2 1 6 9 7 3 5 4 1 9</p>
<p>Ponto: _____ Zscore: _____ Perc: _____ Classic: _____</p>

SEQUÊNCIA DE NÚMEROS E LETRAS (WAIS-III)

Tentativa	Itens / Respostas	Pontos na tentativa (0 ou 1)	Pontos no item (0, 1, 2 ou 3)
1.1	L-2 (2-L)		
2	B-5 (5-B)		
3	6-P (6-P)		
2.1	H-1-8 (1-8-H)		
2	R-4-D (4-D-R)		
3	F-7-L (7-F-L)		
3. 1	V-1-J-5 (1-5-J-V)		
2	T-9-A-3 (3-9-A-T)		
3	7-N-4-L (4-7-L-N)		
4. 1	5-P-3-Y-9 (3-5-9-P-Y)		
2	8-D-6-G-1 (1-6-8-D-G)		
3	K-2-C-7-S (2-7-C-K-S)		
5. 1	W-8-H-5-F-3 (3-5-8-F-H-W)		
2	6-G-9-A-2-S (2-6-9-A-G-S)		
3	M-4-E-7-Q-2 (2-4-7-E-M-Q)		
6.1	5-T-9-J-2-X-7 (2-5-7-9-J-T-X)		
2	E-1-H-8-R-4-D (1-4-8-D-E-H-R)		
3	R-3-B-4-Z-1-C (1-3-4-B-C-R-Z)		
7. 1	5-H-9-S-2-N-6-A (2-5-6-9-A-H-N-S)		
2	D-1-R-9-B-4-K-3 (1-3-4-9-B-D-K-R)		
3	7-M-2-T-6-F-1-Z (1-2-6-7-F-M-T-Z)		

Inventário de Depressão de Beck

Nome: _____ Idade: _____ Estado Civil: _____

Profissão: _____ Escolaridade: _____ Data de aplicação: ____/____/____

Pontuação: _____

Instruções

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0,1,2 ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 e o item 18.

<p>1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p>	<p>7. Autoestima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.</p>
<p>2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas deem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p>	<p>8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p>
<p>3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p>	<p>9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.</p>
<p>4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.</p>	<p>10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p>
<p>5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p>	<p>11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.</p>
<p>6. Sentimento de punição 0 Não me sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).</p>	<p>12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.</p>
<p>13. Indecisão</p>	<p>18. Alterações de apetite</p>

<p>0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes. 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes. 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.</p>	<p>0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1ª Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2ª Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3ª Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo.</p>
<p>14. Desvalorização 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor.</p>	<p>19. Dificuldade de concentração 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem com habitualmente. 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.</p>
<p>15. Falta de Energia 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costuma ter. 2 Não tenho energia suficiente par fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada.</p>	<p>20. Cansaço ou fadiga 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.</p>
<p>16. Alterações no padrão de sono 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1ª Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2ª Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3ª Durmo a maior parte do tempo. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.</p>	<p>21. Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) do que costumava estar. 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
<p>17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo.</p>	<p>Subtotal da página 1: _____ Subtotal da página 2: _____ Pontuação total: _____ Classificação: _____</p>

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

(BECK-A)

Data: ____ / ____ / ____

Checado por: _____

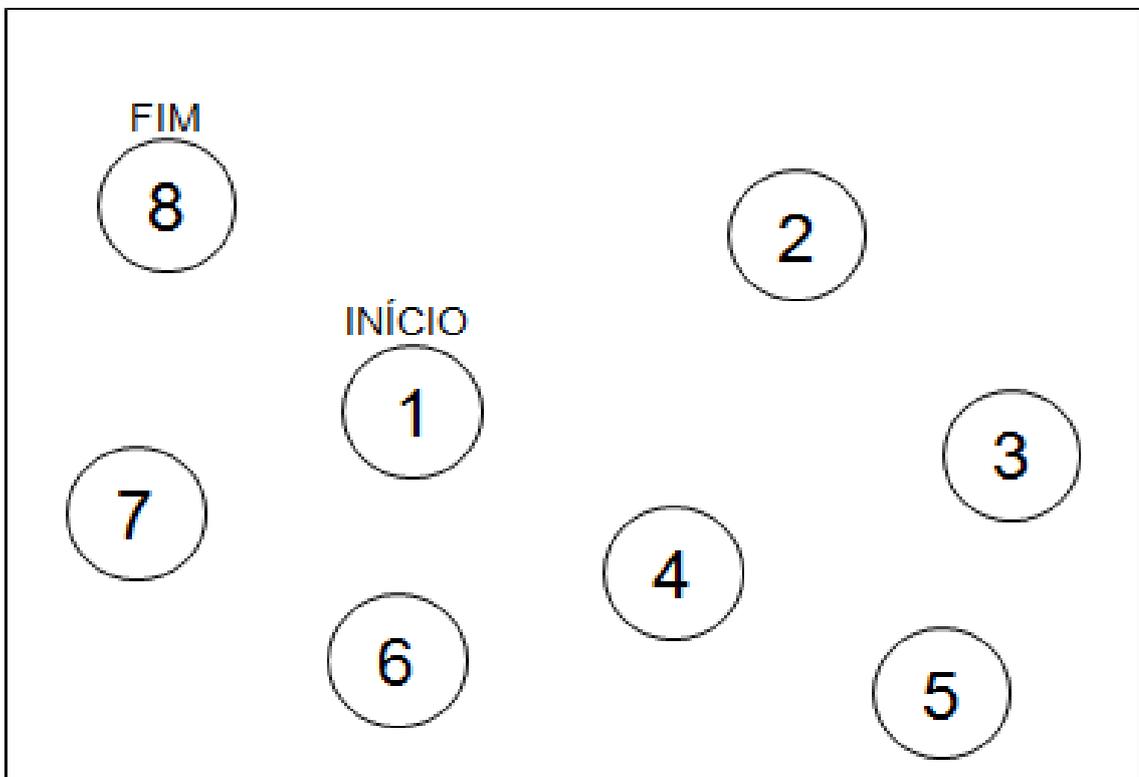
Abaixo temos uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Favor preencher cada item da lista cuidadosamente. Indique agora os sintomas que você apresentou durante A ÚLTIMA SEMANA INCLUINDO HOJE. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma.

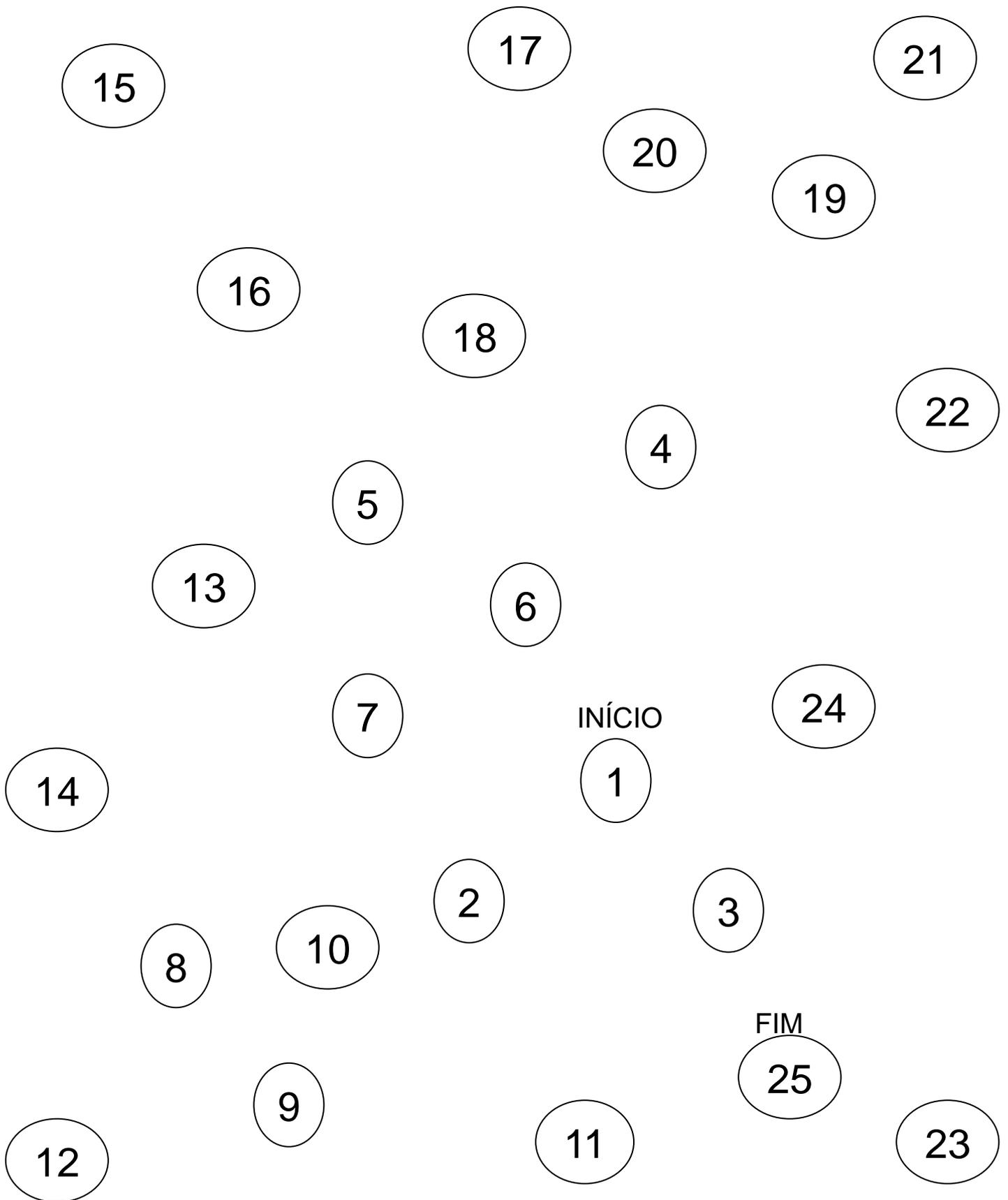
	0	1	2	4
	<u>Ausente</u>	Suave, não me incomoda muito	<u>Moderado</u> , é desagradável mas consigo suportar	<u>Severo</u> , quase não consigo suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto abdominal				
19. Desmaios				
20. Rubor facial				
21. Sudorese (não devido ao calor)				

Desenvolvido por: BECK, A.T.; EPSTEIN, N.; et al. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J. Consult. Clin. Psychol. 1988; 56:893-897.

TRAIL MAKING TEST - ADULTO

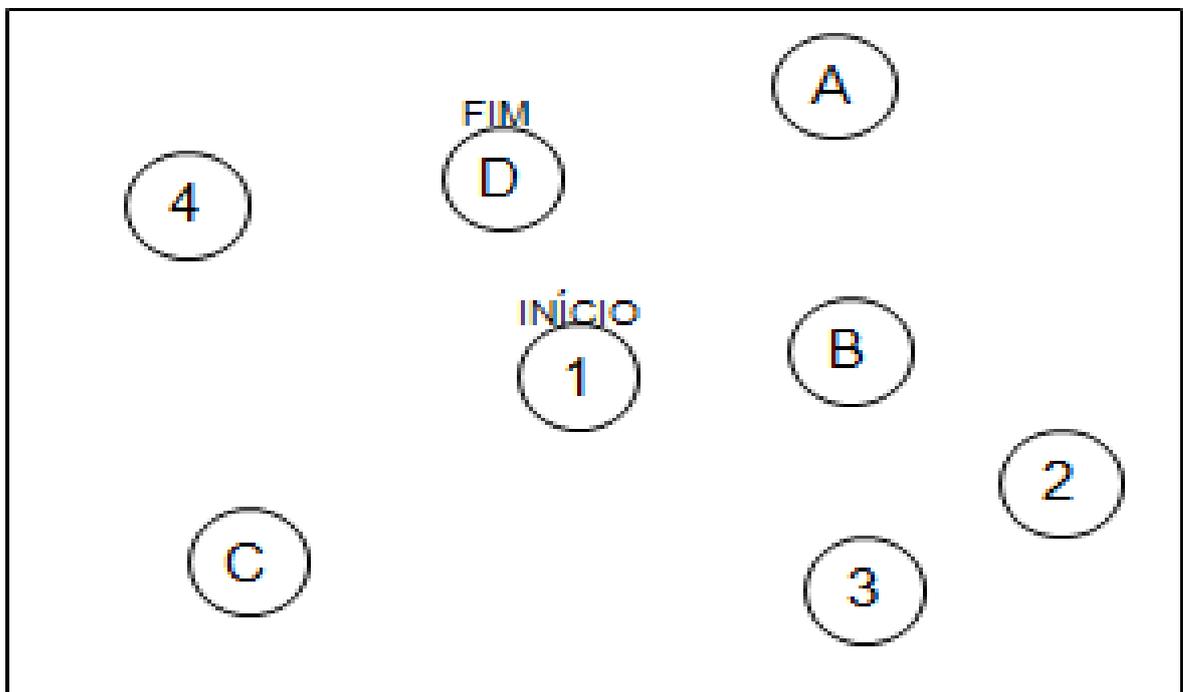
PARTE A EXEMPLO

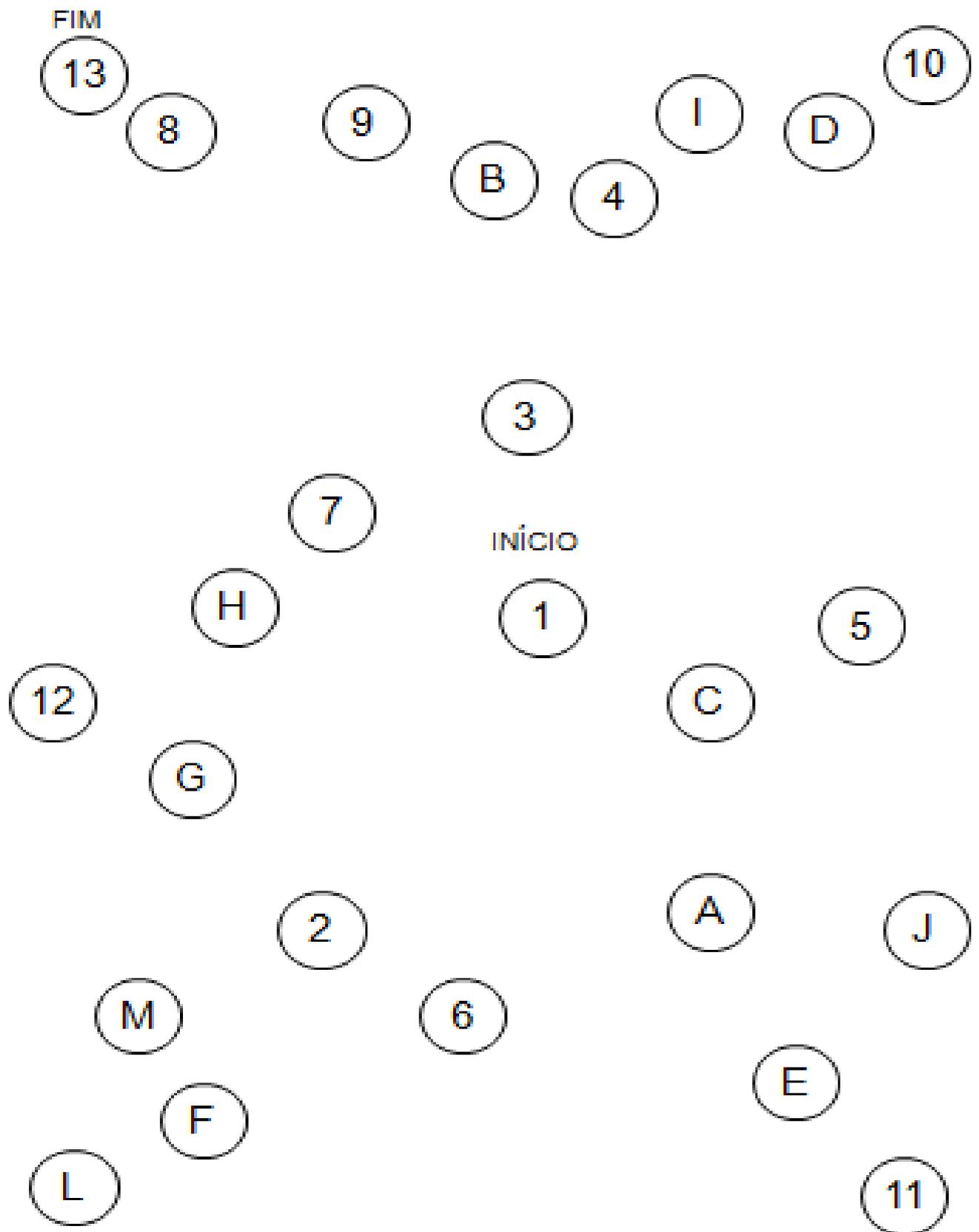




TRAIL MAKING TEST -ADULTO

PARTE B EXEMPLO





ANEXO 3 – Divulgação pesquisa externa

Você sofre devido a um
Traumatismo Craniano (TCE)?

Você teve um acidente de moto, carro, ou outro acidente que resultou em **traumatismo craniano (TCE)** nos últimos 03 meses?

Você percebe dificuldades para se planejar, esquece de fatos recentes e/ou falta de atenção depois do TCE?

Então você pode participar de um estudo no Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP) que tem como objetivo pesquisar as sequelas cognitivas depois do traumatismo craniano (TCE).

Entre em contato pelo e-mail:

projeto.tce.hc@gmail.com

Ou pelo telefone:

11 – 995071977 / 11 – 984706737



ANEXO 4 - Check-list - TCE (Treino Cognitivo, Estimulação e EEG)

Nome:		
RGHC:		
Data Nascimento (Idade):		
Data da Estimulação:		
Medicamentos:		
Avaliação pré neuropsicológica	Tipo I	Tipo II
Sistema 10/20		
Ponto CZ		
Pontos:	Centímetros	Média
1-Inion a Nazion		
2- Medida de Tragos a Tragos		
Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral (CPFDLE)		
Pontos	Centímetros	
1 -ponto CZ ao Tragos esquerdo	5	
2-do ponto encontrado acima para frente	5	
Bitemporal (CTB)		
Pontos:	Centímetros	
1-ponto CZ a Tragos	7	

Estimulações					
Código:52627					
Treino Cognitivo					
Dias	Efeitos Adversos	Atenção	Memória	Data	Hora
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Avaliação pós neuropsicológica			Tipo I		Tipo II

ANEXO 5

TCLE – Termo de consentimento e livre esclarecimento.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA**UNIVERSIDADE****DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Análise do treino cognitivo durante dez sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado.

Pesquisador principal - Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva
Departamento/Instituto – Neurologia

- 1 Você está convidado a participar deste estudo, que tem como objetivo analisar o seu desempenho durante 10 sessões de treino cognitivo durante a estimulação transcraniana por corrente contínua. Você fará exercícios pelo computador para estimular as funções de memória e atenção que você possui dificuldades decorrentes do acidente.
- 2 A intervenção que estamos estudando tentará te ajudar a melhorar das possíveis dificuldades que os pacientes têm quando sofrem o trauma na cabeça. A técnica de estimulação elétrica consiste em colocar esponjas úmidas em dois pontos na cabeça e uma leve sensação de coceira e formigamento pode acontecer quando a estimulação é acionada. Essa sensação costuma ser passageira, mas caso te incomode, você deverá informar imediatamente o pesquisador.
- 3 Essas atividades em que você participará serão importantes para se saber se a estimulação corrente elétrica contínua e de baixa intensidade com o treino cognitivo irá melhorar seus sintomas de memória e sua atenção.
- 4 Os pacientes serão colocados no grupo de estimulação real ou placebo. Você não saberá em qual grupo foi colocado, nem os pesquisadores que estão fazendo o treinamento cognitivo e a sua avaliação. Apenas no final da pesquisa a psicóloga executante e o paciente poderão saber se a estimulação foi verdadeira ou placebo. Esse método garante que nós pesquisadores consigamos entender os possíveis benefícios da estimulação elétrica para os pacientes convidados para essa pesquisa, assim como você.
- 5 Mesmo se você for colocado no grupo placebo, você poderá se beneficiar de 10 sessões do treino cognitivo, que estimulará e melhorará a sua atenção e a sua memória.
- 6 Os riscos das atividades que serão realizadas serão mínimos, poderão envolver cansaço na realização das entrevistas, desconforto no momento da estimulação elétrica de corrente contínua. Para evitar outros riscos, venha nas sessões de cabelos limpos e secos, sem creme, gel ou outros produtos químicos em seu cabelo ou couro cabeludo.
- 7 Caso você aceite participar dessa pesquisa, você deverá assinar e rubricar o termo de consentimento. Você receberá uma via do termo para guardar.
- 8 Você não precisará pagar por essas entrevistas e atividades. Também não será dado nenhum dinheiro pela sua participação.

9 Caso você não queira mais participar das entrevistas e atividades, não terá qualquer problema e sua participação será interrompida sem nenhum tipo de consequência.

10 Nunca o seu nome será mostrado. Os resultados das entrevistas serão colocados junto com todos os outros pacientes e serão utilizados apenas para pesquisa.

11 Você poderá receber ligações de algum dos colaboradores do estudo para confirmação das datas pré-agendadas de entrevistas e atividades.

12 Finalizado o período das entrevistas e atividades, a psicóloga marcará um horário para dizer o resultado para o paciente e seu familiar.

13 Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, CEP 05403-000, Telefone: 2661-6106 – 5º andar no Departamento de Neurologia. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. A pesquisadora executante é a neuropsicóloga Vanessa Maria Paglioni, que proverá as informações necessárias e também poderá ser encontrada nesse mesmo endereço.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Análise do treino cognitivo durante dez sessões estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado.”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Prof Dr. Wellingson Silva Paiva ou pessoa (s) por ele delegada (s), as neuropsicólogas Ana Luiza Costa Zaninotto, Vanessa Maria Paglioni ou Máira Babo sobre a minha participação nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Entendi porque é importante eu participar e que meu nome não será mostrado. Ficou claro também que não precisarei pagar nada e não receberei nenhum dinheiro. Poderei falar com as pessoas (médico, psicólogo) quando precisar, e que poderei desistir caso não queira mais participar. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO:
..... CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:.....
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

ANEXO 6

Anexo II

Portaria CAPES nº 034 de 30 de maio de 2006

TERMO DE COMPROMISSO

Declaro, Vanessa Maria Pogliani para os devidos fins, que eu, Vanessa Maria Pogliani, aluno(a) devidamente matriculado(a) no Curso Acadêmica - PROEX - e demais normas aplicáveis, além das seguintes cláusulas: CPF: 8912262024, em nível de mestrado sob o número de matrícula 11542245 da Universidade/Fundação/Instituto/Associação/Escola/Faculdade _____.

tenho ciência das obrigações inerentes à qualidade de beneficiário de bolsa e/ou taxa escolar, conforme o regulamento vigente do Programa de Excelência Acadêmica - PROEX, e nesse sentido, COMPROMETO-ME a respeitar integralmente o regulamento do Programa de Excelência Acadêmica - PROEX - e demais normas aplicáveis, além das seguintes cláusulas:

I - ser classificado em processo seletivo conduzido pela Comissão de Gestão - CG/PROEX;

II - comprovar desempenho acadêmico satisfatório durante o período da bolsa, conforme as normas definidas pelo programa de pós-graduação e pela IES;

III - realizar estágio de docência, de acordo com o art. 22 do regulamento do PROEX;

IV - não acumular os benefícios de bolsa ou de taxas escolares com outras bolsas financiadas com recursos públicos, ressalvada expressa permissão legal ou previsão em ato normativo específico da Capes;

V - não acumular os benefícios de bolsa com o exercício profissional remunerado, ressalvada expressa permissão legal ou previsão em ato normativo específico da Capes;

VI - estar regularmente matriculado no programa de pós-graduação em que se realiza o curso;

VII - ser titular único de conta corrente ativa e em domicílio bancário brasileiro;

VIII - cumprir todas as determinações regimentais do curso e da instituição na qual estiver regularmente matriculado;

IX - atender aos objetivos do cronograma de atividades e cumprir tempestivamente o prazo máximo estabelecido para sua titulação;

X - se for aluno de IES privada e receber benefício de taxas escolares, repassar mensalmente à instituição a qual estiver vinculado o valor da taxa escolar recebido em sua conta, estando sujeito ao cancelamento imediato do benefício no caso do descumprimento desta obrigação.

A inobservância das cláusulas citadas acima ou previstas no Regulamento do Programa de Excelência Acadêmica - e de demais normas aplicáveis, além das cláusulas citadas acima, ou a prática de qualquer fraude pelo(a) beneficiário(a), implicará o cancelamento dos benefícios, com a obrigação de restituição integral e imediata dos recursos, de acordo com os índices previstos em lei competente, acarretando, ainda, a impossibilidade de receber benefícios por parte da CAPES, pelo período de até 5 (cinco) anos, contados do conhecimento do fato pela CAPES.

A não conclusão do curso acarretará a obrigação de restituir os valores despendidos com o benefício, salvo se motivada por caso fortuito, força maior, circunstância alheia à sua vontade ou doença grave que comprovadamente tenha impedido o beneficiário de desenvolver as atividades acadêmicas.

Assinatura do(a) beneficiário (de bolsa e/ou taxa): Vanessa Maria Pogliani

Local e data: São Paulo, 09 de outubro de 2019

<p>Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação</p> <p>_____</p> <p>Carimbo e assinatura</p>	<p>Representante da Comissão de Gestão - CG/PROEX</p> <p>_____</p> <p>Nome e assinatura</p>
---	---

ANEXO 8 – INVENTÁRIO DE SONO

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

- a) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:.....

- 2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos.....

- 3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou? Horário habitual de despertar:.....

- 4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

Horas de sono por noite:.....

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

- 5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

- a) não conseguia dormir em 30 minutos

() nunca no mês passado

() uma ou duas vezes por semana () menos de uma vez por semana () três ou mais vezes por semana

- a) Despertou no meio da noite ou de madrugada

() nunca no mês passado

() uma ou duas vezes por semana () menos de uma vez por semana () três ou mais vezes por semana

a) Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

e) Tossia ou roncava alto

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

a) Sentia muito frio

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

a) Sentia muito calor

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

a) Tinha sonhos ruins

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

a) Tinha dor

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

muito bom

bom

ruim

muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

mora só

divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

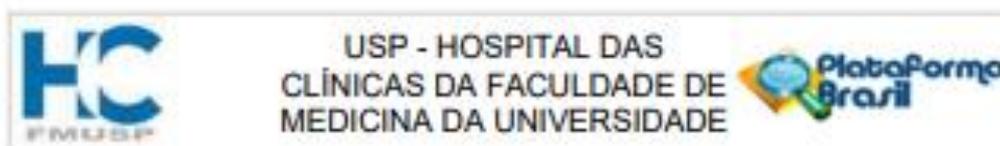
nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

APÊNDICES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do treino cognitivo durante dez sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado.

Pesquisador: Wellington Silva Paiva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87954518.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.669.776

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa bem apresentado, contextualizado adequadamente com objetivos claros. Metodologia bem descrita e correta do ponto de vista científico.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o desempenho dos pacientes com TCE durante 10 sessões de treino cognitivo online e em estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), córtex temporal bilateral (CTB) e comparar com estimulação placebo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos que poderão envolver cansaço na realização das entrevistas, desconforto (formigamento leve e coceira) no momento da estimulação elétrica de corrente contínua.

Benefícios: melhora da cognição com o treino cognitivo

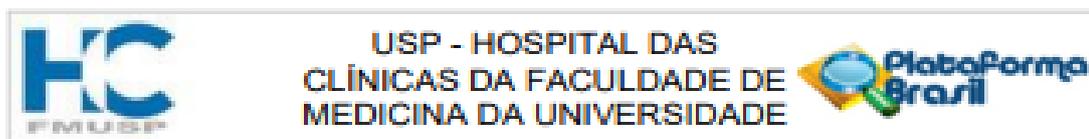
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa relevante e atual na área da neurociência pois aborda um instrumento de intervenção muito utilizado no momento que é a estimulação craniana. Este estudo tem como objetivo melhorar a cognição de pacientes com TCE utilizando-se desse instrumento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2061-7585 **Fax:** (11)2061-7585 **E-mail:** cipeeq adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.668.776

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_772456.pdf	18/04/2018 10:21:25		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto4858.pdf	18/04/2018 10:20:10	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Outros	paivavanessaprojetoassinado0001.pdf	27/02/2018 15:16:49	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PROJETOASSINADO.pdf	05/02/2018 20:17:27	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Outros	ProtocoloDCSTCEversaol1.pdf	05/02/2018 20:14:18	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Outros	ProtocoloDCSTCEversaol.pdf	05/02/2018 20:11:44	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermodeCompromissoMestrado.pdf	05/02/2018 20:10:03	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	AprovacaodaAnvisa.pdf	05/02/2018 20:07:33	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAnuenciaAssinadapeloOrientador.pdf	05/02/2018 20:06:19	Wellingson Silva Paiva	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.688.776

Orçamento	EMSAEQUIPAMENTOSMEDICOSLTDA.pdf	05/02/2018 20:05:21	Wellington Silva Paiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEVanessaMPaglioni.pdf	05/02/2018 20:01:34	Wellington Silva Paiva	Aceito
Cronograma	cronogramaseparadovanessa03anos.pdf	05/02/2018 19:58:21	Wellington Silva Paiva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	projetoVanessaMariaPaglioni.pdf	05/02/2018 19:57:59	Wellington Silva Paiva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	executantedeoutrainstituicaoVanessaMariaPaglioni.pdf	31/01/2018 11:06:35	Wellington Silva Paiva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	aprovacaodaamvisaVanessaMariaPaglioni.pdf	31/01/2018 11:04:53	Wellington Silva Paiva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 23 de Maio de 2018

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO

Apêndice - Tabela de conversão de Z e T escores para percentil

Percentil	SD (z-score)	T- score	Classificação
>99.9	4.0	90	Very Superior
99.9	3.0	80	Mt. Superior
99	2.5	75	
98	2.0	70	
97	1.9	69	Superior
96	1.7	67	Superior
95	1.6	66	
93	1.5	65	
92	1.4	64	
90	1.3	63	
88	1.2	62	
86	1.1	61	Above Average
84	1.0	60	Média-superior
82	0.9	59	
79	0.8	58	
76	0.7	57	
73	0.6	56	
69	0.5	55	
66	0.4	54	
62	0.3	53	
58	0.2	52	
54	0.1	51	Média
50	0.0	50	Média
46	-0.1	49	
42	-0.2	48	
38	-0.3	47	
34	-0.4	46	
31	-0.5	45	
27	-0.6	44	
24	-0.7	43	
21	-0.8	42	
18	-0.9	41	Low Average
16	-1.0	40	Média-inferior
14	-1.1	39	
12	-1.2	38	
10	-1.3	37	
8	-1.4	36	
7	-1.5	35	
5	-1.6	34	Boderline
4	-1.7	33	Limite
4	-1.8	32	
3	-1.9	31	
2	-2.0	30	
2	-2.1	29	
1	-2.2	27	
0.8	-2.3	26	Very Poor
0.6	-2.5	25	Deficiente
0.5	-2.6	24	
0.4	-2.7	23	
0.3	-2.8	22	
0.2	-2.9	21	
0.1	-3.0	20	



CERTIFICADO

A Sociedade Brasileira de Neuropsicologia e a International Neuropsychological Society certificam que o trabalho intitulado **"Evidence of the transcranial direct current stimulation (tDCS) as a tool to increase cognition in a pediatric sample"** do(s) autor(es) **Daniel de Carvalho, Ana Luiza Zaninotto, Vanessa Paglioni, Maira Babo, Welligson Silva Paiva**, foi apresentado na categoria de pôster no 89th INS Meeting and 18º Congresso da SBNp nos dias 10, 11 e 12 de Julho de 2019 no Centro de Convenções SulAmérica na cidade do Rio de Janeiro.

Rio de Janeiro, 12 de Julho de 2019.

Dra. Deborah Amaral de Azambuja
Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Dra. Vicki Anderson
Presidente da International Neuropsychological Society(INS)



CERTIFICADO

A Sociedade Brasileira de Neuropsicologia e a International Neuropsychological Society certificam que o trabalho intitulado **"Microstructural abnormalities of the corpus callosum are associated with depression in patients with diffuse axonal injury: a longitudinal study"** do(s) autor(es) **Ana Luiza Zaninotto, Dante Duarte, Celi Santos Andrade, Daphine Centola Grassi, Fabrício Stewan Feltrin, Maria Concepción García Otaduy, Claudia da Costa Leite, Vinicius de Paula Monteiro Guirado, Vanessa Paglioni, Daniel de Carvalho, Maira Babo, Welligson Silva Paiva**, foi apresentado na categoria de pôster no 89th INS Meeting and 18º Congresso da SBNp nos dias 10, 11 e 12 de Julho de 2019 no Centro de Convenções SulAmérica na cidade do Rio de Janeiro.

Rio de Janeiro, 12 de Julho de 2019.

Dra. Deborah Amaral de Azambuja
Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Dra. Vicki Anderson
Presidente da International Neuropsychological Society(INS)



CERTIFICADO

A Sociedade Brasileira de Neuropsicologia e a International Neuropsychological Society certificam que o trabalho intitulado ***"Risk factors of cognitive sequel in patients with moderate and severe diffuse axonal injury: a longitudinal study"*** do(s) autor(es) **Ana Luiza C. Zaninotto, Vinicius de Paula Guirado, Fabrício Feltrin, Maira Babo, Vanessa Paglioni, Daniel de Carvalho, Welligson Silva Paiva** foi apresentado na categoria de pôster no 89th INS Meeting and 18º Congresso da SBNp nos dias 10, 11 e 12 de Julho de 2019 no Centro de Convenções SulAmérica na cidade do Rio de Janeiro.

Rio de Janeiro, 12 de Julho de 2019.

Dra. Deborah Amaral de Azambuja
Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Dra. Vicki Anderson
Presidente da International Neuropsychological Society (INS)

Dra. Rochele Paz Fonseca



CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

A Sociedade Brasileira de Neuropsicologia e a International Neuropsychological Society certificam que

Vanessa Paglioni

participou como ouvinte do 89th INS Meeting e XVIII Congresso da SBNp nos dias 10, 11 e 12 de Julho de 2019 no Centro de Convenções SulAmérica na cidade do Rio de Janeiro, perfazendo 40 horas/aulas conforme programação final em ins2019.org

Rio de Janeiro, 12 de Julho de 2019.

Dra. Deborah Amaral de Azambuja
Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)

Dra. Vicki Anderson
Presidente da International Neuropsychological Society (INS)

Dra. Rochele Paz Fonseca



**3º Congresso Internacional
de Neuropsicologia**
**17º Congresso Brasileiro de
Neuropsicologia da SBNp**
SÃO PAULO | 2 E 3 DE NOVEMBRO DE 2018



CERTIFICADO

A Sociedade Brasileira de Neuropsicologia certifica que

Vanessa Paglioni

participou do III Congresso Internacional de Neuropsicologia e do XVII Congresso de Neuropsicologia da SBNp, realizados nos dias 2 e 3 de Novembro de 2018, no Centro de Convenções Rebouças em São Paulo (SP).

São Paulo, 03 de Novembro de 2018.



Dra. Deborah Amaral de Azambuja
Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp)



Dra. Eliane Correa Miotto
Presidente do 3º Congresso Internacional de Neuropsicologia



CERTIFICADO

Certificamos que **VANESSA MARIA PAGLIONI** participou do Curso “**Teórico de Neuromodulação não-invasiva**”, promovido pelo Laboratório de Investigação em Neurocirurgia, coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo Galhardoni, com 30 horas de duração, realizado de 01/03/2020 a 10/08/2020.

São Paulo, 10 de agosto de 2020.

Ricardo Galhardoni
Prof. Dr. Ricardo Galhardoni
Coordenador do Curso

Manoel Jacobsen Teixeira
Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira
Responsável pelo LIM-62

Programação Temática do Curso

- 1) Aspectos históricos, apresentação das técnicas e regulamentação no Brasil
- 2) Princípios físicos e fisiológicos e fundamentos da EMTr (Estimulação magnética transcraniana repetitiva)
- 3) Princípios físicos e fisiológicos e fundamentos da ETCC (Estimulação transcraniana por corrente contínua)
- 4) Principais aplicações da EMTr na clínica
- 5) Principais aplicações da ETCC na clínica
- 6) Sistema EEG 10-20
- 7) Protocolos de atendimento clínico

Curso estruturado de acordo com as seguintes resoluções:
Resolução CFM nº 1986/12.
Resolução COFFITO nº 434/13 e Acórdão nº 378/14.
Resolução CFFa nº 543/19.

Potencial melhora da memória episódica após estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e treinamento cognitivo em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo piloto.

Pagioni, Vanessa Maria; Babo, Maira; DeCarvalho, Daniel; Paiva, Wellington S.; Berrão, Gláucia R. Guerra; Valença, Leandro da Costa L.; Souza, Maria Sigrilde Thomé de; Brunoni, André R.; Zaninotto, Ana Laura.

Contato: www.sciencedirect.com.br
ana.zaninotto@fym.usp.br

INTRODUÇÃO

As alterações cerebrais após o traumatismo cranioencefálico (TCE) podem resultar em déficits cognitivos momentâneos ou permanentes, sendo raras as causas: perda de memória episódica, funções executivas, velocidade de processamento e processos atencionais(1). A estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação não invasiva que propicia modulação da atividade cortical (2,3). Estudos sugerem efeitos benéficos em pacientes com TCE crônico, porém até o momento não foram realizados estudos que utilizaram a ETCC concomitante ao treino cognitivo nessa população visando melhorar os aspectos cognitivos.

OBJETIVO

Verificar a melhora da memória episódica após 10 sessões de estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) combinada ao treino cognitivo em pacientes com TCE moderado e grave.

HIPÓTESE

Haverá melhora da memória episódica após estimulação ativa e o treino cognitivo tanto de memória quanto de atenção, comparado ao grupo placebo.

Espera-se maior effect size no grupo ativo sobre o LTP no treino atencional comparado ao grupo placebo. Espera-se maior effect size no grupo ativo CDF no treino de atenção comparado ao grupo placebo.

MÉTODOS

Estudo de prova de conceito, clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com grupos paralelos.

34 pacientes adultos e com TCE a pelo menos 3 meses serão distribuídos entre três grupos.

Inclusão: idade entre 18 e 65 anos, lesão encefálica fechada diagnosticada por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, acuidade visual e auditiva, queixa cognitiva referida pelo paciente ou família.

Exclusão: dependência química, uso de álcool, deficiência visual ou auditiva, epilepsia nos últimos 6 meses, depressão ou ansiedade grave, QI inferior a 70, falta decesso no crânio.

Fluxograma de coleta.



Parâmetros da estimulação (3x/1, 30 minutos, 10 sessões).

Grupo 1: ativa – córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, (LTP) catodo – córtex frontal lateral.

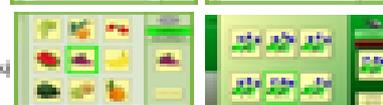
Grupo 2: ativa – córtex temporal lateral (CIT), catodo – córtex frontal lateral.

Grupo 3: placebo (ambos os montagens) – LTP ou CIT, e CIT ou LTP.

Treino de memória (30 minutos) (1-dia)



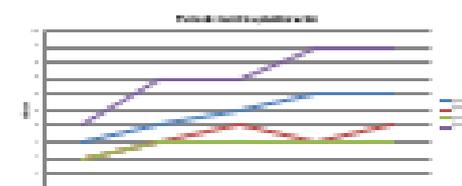
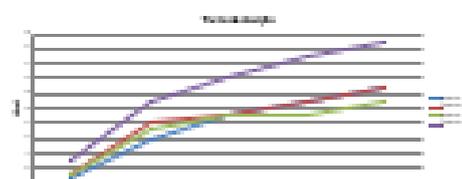
Treino de atenção (30 minutos) (1-dia)



Resultados preliminares

Até 4 pacientes com TCE (open-label).

Os resultados foram analisados pelo teste de sinais (testes não foram identificados diferenças significativas) (p>0,05) na avaliação da humor e em resultados de avaliação neuropsiquiátrica. O tamanho do efeito foi moderado (Cohen d=0,54). Os gráficos mostram melhora da performance ao longo do tempo, tanto no treino de atenção quanto de memória.



CONCLUSÃO: apesar dos resultados serem não significativos devido ao pequeno tamanho da amostra (n=4), o tamanho de efeito foi moderado, indicando um potencial positivo da ETCC combinada ao treino cognitivo em uma amostra mais ampla de pacientes com TCE moderado e grave.

REFERÊNCIAS

1. Maudsley MA. Transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 2009;132(10):2629-52.
2. Zaninotto A, Babo M, Brunoni AR. Neuroplasticity in the developing nervous system. *J Child Psychol Psychiatr Neurosci*. 2009;50(9):713-20.
3. Brunoni AR, Boggio PS. Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of clinical neurophysiology*. Vol. 47. Elsevier; 2012.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on traumatic brain injury (TBI) recovery

A systematic review

Ana Luiza Zaninotto¹, Mirret M. El-Hagrassy², Jordan R. Green¹, Maira Babo³,
Vanessa Maria Paglioni³, Glauca Guerra Benute⁴, Wellington Silva Paiva³

ABSTRACT. Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of chronic disability. Less than a quarter of moderate and severe TBI patients improved in their cognition within 5 years. Non-invasive brain stimulation, including transcranial direct current stimulation (tDCS), may help neurorehabilitation by boosting adaptive neuroplasticity and reducing pathological sequelae following TBI. **Methods:** we searched MEDLINE/PubMed and Web of Science databases. We used Jadad scale to assess methodological assumptions. **Results:** the 14 papers included reported different study designs; 2 studies were open-label, 9 were crossover randomized clinical trials (RCTs), and 3 were parallel group RCTs. Most studies used anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex, but montages and stimulation parameters varied. Multiple studies showed improved coma recovery scales in disorders of consciousness, and improved cognition on neuropsychological assessments. Some studies showed changes in neurophysiologic measures (electroencephalography (EEG) and transcranial magnetic stimulation (TMS), correlating with clinical findings. The main methodological biases were lack of blinding and randomization reports. **Conclusion:** tDCS is a safe, non-invasive neuromodulatory technique that can be given as monotherapy but may be best combined with other therapeutic strategies (such as cognitive rehabilitation

BMJ Open Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent cognitive training on episodic memory in patients with traumatic brain injury: a double-blind, randomised, placebo-controlled study

Daglie Jorge De Freitas ¹, Daniel De Carvalho,¹ Vanessa Maria Pagioni,¹ Andre R Brunoni ^{2,3}, Leandro Valiengo ^{2,3}, Maria Sigrilde Thome-Souza,² Vinicius M P Guirado ¹, Ana Luiza Zaninotto ^{1,4}, Wellington S Paiva ¹

To cite: De Freitas DJ, De Carvalho D, Pagioni VM, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent cognitive training on episodic memory in patients with traumatic brain injury: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2021;15:e045285. doi:10.1136/bmjopen-2020-045285

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045285>).

ALZ and WSP are joint senior authors.

Received 26 September 2020
Accepted 17 June 2021



© Author(s) for their employer(s) 2021. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see

ABSTRACT

Introduction Deficits in episodic memory following traumatic brain injury (TBI) are common and affect independence in activities of daily living. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent cognitive training may contribute to improve episodic memory in patients with TBI. Although previous studies have shown the potential of tDCS to improve cognition, the benefits of the tDCS applied simultaneously to cognitive training in participants with neurological disorders are inconsistent. This study aims to (1) investigate whether active tDCS combined with computer-assisted cognitive training enhances episodic memory compared with sham tDCS, (2) compare the differences between active tDCS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and bilateral temporal cortex (BTC) on episodic memory and, (3) investigate inter and intragroup changes on cortical activity measured by quantitative electroencephalogram (qEEG).

Methods and analysis A randomised, parallel-group, double-blind placebo-controlled study is conducted. Thirty-six participants with chronic, moderate and severe closed TBI are being recruited and randomised into three groups (1:1:1) based on the placement of tDCS sponges and electrode activation (active or sham). tDCS is applied for 10 consecutive days for 20 min, combined with a computer-based cognitive training. Cognitive scores and qEEG are collected at baseline, on the last day of the stimulation session, and 3 months after the last tDCS session. We hypothesise that (1) the active tDCS group will improve episodic memory scores compared with the sham group; (2) differences on episodic memory scores will be shown between active BTC and DLPFC and; (3) there will be significant delta reduction and an increase in alpha waves close to the location of the active electrodes compared with the sham group.

Strengths and limitations of this study

- To our knowledge, this protocol is the first randomised controlled trial investigating the effects of the transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent computer-assisted cognitive training on episodic memory in individuals with sustained TBI.
- This study may contribute to the development of evidence-based low-risk and low-cost rehabilitation treatment for individuals with TBI and memory impairments.
- We will compare differences on episodic memory outcomes based on the anodal tDCS electrode placement in the cortex.
- Electroencephalogram will be used to evaluate changes in cortical activity after the intervention.
- Due to sample size restrictions, sex and TBI severity will not be considered as covariates, which might be a limitation of this study.

Trial registration number NCT04540783.

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is an alteration in brain function caused by an external force and a major cause of death and disability throughout the world.^{1,2} The hippocampus and the prefrontal cortex are among the brain structures more susceptible to lesions after a brain insult and, as a consequence, head injury survivors may experience difficulties

REFERÊNCIAS

1. Mucha A, DeWitt J, Greenspan AI. *The CDC Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children: What Physical Therapists Need to Know*. *Phys Ther* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197370>
2. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2019; 130(4):1080–97.
3. Glória M, Cardoso DF, Rocha NP, Faleiro RM. Traumatic brain injury in Brazil : an epidemiological study and systematic review of the literature. 2021;410–23.
4. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2019;145:230–46.
5. Jain S IL. Glasgow Coma Scale. StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ. 2022 Jan(PMID: 30020670.).
6. Andrade AFd, Paiva WS, Amorim RLOd, Figueiredo EG, Rusafa Neto E TM. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2009;55:75-81.
7. Azouvi P, Arnould A, Dromer E, Vallat-Azouvi C. Neuropsychology of traumatic brain injury: *An expert overview*. v. 173, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 461–72.
8. Adams JH, Graham D, Murray LS SG. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982;12(6):557-.
9. de Andrade AF, Marino R, Ciquini O, Eberval Gadelha Figueiredo M AGMM. Guidelines for neurosurgical trauma in Brazil. *World JSurg*. 2001;25(9):1186.
10. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2000;356(9233):
11. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir*. 2015;157(10):1683–96.
12. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G KO. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 22(5):341-.
13. Nitrini R B LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. Maltese. 1991.
14. Bacheschi LA NR. *A neurologia que todo médico deve saber*. Parte II. Maltese. 14:297-313.
15. de Souza CAC. *Neuropsiquiatria dos traumatismos cranioencefálicos*. Revinter. 2003;
16. Spanholi LE. *Efeitos neuropsicológicos do traumatismo cranioencefálico*. 2008;16:28.
17. Menon DK, Schwab K, Wright DW MA. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):163.
18. Kurtin DL, Violante IR, Zimmerman K, Leech R, Hampshire A, Patel MC, et al. Investigating the interaction between white matter and brain state on tDCS-induced changes in brain network activity. *Brain Stimul*. 2021;14(5):1261–70.
19. Schacter LD, Glisky EL MS. *The Neuropsychology of Everyday Life: Assessment and Basic Competencies*. Bost Martinus Nijhoff. 1990;231–57.
20. Lezak MD. Newer contributions to the neuropsychological assessment of executive functions. *J Head Trauma Rehabil*. 1993;8(1):24-31.
21. Kumral E, Evyapan D, Balkır K KS. Bilateralthalamic infarction. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(1):35.
22. Chan HH, Baker KB. Neurostimulation for Functional *Recovery After*. 2022;00(00):1–8.

23. Fregni, Felipe F., Boggio, Paulo Sérgio; Brunoni AB. *Neuromodulação Terapêutica. Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral Não Invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia*. 2012.
24. Sacco K, Galetto V, Dimitri D, Geda E, Perotti F, Zettin M, Geminiani GC. Concomitant use of transcranial direct current stimulation and computer-assisted training for the rehabilitation of attention in traumatic brain injured patients: Behavioral and neuroimaging results. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:1–11.
25. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9(5):641–61.
26. 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;1(3):206-2.
27. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul*. 2008;1(4):326–36.
28. Hellgren L, Samuelsson K, Lundqvist A, Börsbo B. Computerized Training of Working Memory for Patients with Acquired Brain Injury. *Open J Ther Rehabil*. 2015;03(02):46–55.
29. Chantsoulis M, Mirski A, Rasmus A, Kropotov JD PM. Neuropsychological rehabilitation for traumatic brain injury patients. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(2):368.
30. Argyraki A, Markvart M, Stavnsbjerg C, Kragh KN, Ou Y, Bjørndal L, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1774–809.
31. Abbasi A. Research Article. *NUML J Crit Inq*. 2021;19(1):883–94.
32. Sacco K, Galetto V, Dimitri D, Geda E, Perotti F, Zettin M, Geminiani GC.. Concomitant Use of Transcranial Direct Current Stimulation and Computer-Assisted Training for the Rehabilitation of Attention in Traumatic *Brain Injured Patients*: Behavioral and Neuroimaging Results. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:1–11.
33. Lesniak M, Polanowska K, Seniow J CA. Effects of Repeated Anodal tDCS Coupled With Cognitive Training for Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29(3):E20-.
34. Gaudêncio TG, Leão G de M. A epidemiologia do Traumatismo Crânio-Encefálico: Um Levantamento bibliográfico no Brasil. *Rev Neurociencias*. 2013;21(3):427–34.
35. Zaninotto AL, Vicentini JE, Solla DJF, Silva TT, De Paula Guirado VM, Feltrin F, et al. Visuospatial memory improvement in patients with diffuse axonal injury (DAI): A 1-year follow-up study. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(1):35–42.
36. Calil AM. *Natureza da lesão e gravidade do trauma segundo qualidade das vítimas de acidentes de trânsito de veículo a motor*. Escola de Enfermagem. Universidade de São Paulo. 1997.
37. Silva JAV da, Padula MPC, Waters C. Perfil epidemiológico, clínico e desfecho de pacientes com traumatismo cranioencefálico. Epidemiological, clinical profile and outcome of patients with traumatic brain injury. *Arq Med*. 2021;66(1u):e017.
38. Nascimento S, Braga GTP, Queiroz AV de, Laureto JR, Campos A de S, Macedo JR de D, et al. Perfil epidemiológico de pacientes adultos com traumatismo cranioencefálico grave na rede SUS do Distrito Federal: um estudo retrospectivo. *Rev Bras Neurol*. 2020;56(4):5–10.
39. Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, Marshall LF, Miller JD, Pitts LH. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury: a multicenter study using a new classification system. *J*

- Neurosurgery*. 1982;1982;56(1).
40. Koizumi MS, Lebrão ML, Mello-Jorge Md P V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(1):81-9.
 41. Melo JRT, Silva RAd MJE. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3A):711.
 42. de Andrade AF, Marino R, Ciquini O, Eberval Gadelha Figueiredo M AGMM. Guidelines for neurosurgical trauma in Brazil. *World J surgery*. 2001;25(9):1186.
 43. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am*. 2020 Mar 1;104(2):213–38.
 44. Bayly P, Cohen T, Leister E, Ajo D, Leuthardt E GG. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma*. 2005;22(8):845-.
 45. Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP GG. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. *J Biomech*. 2006;39(6):1086.
 46. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E NT. Current concepts: Diffuse axonal injury [ndash] associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(10):146.
 47. Parizel P, Özsarlak Ö, Van Goethem J, Van Den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *Eur Radiol*. 1998;8(6):960-5.
 48. Gentry L, Godersky J, Thompson B D V. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *Am J Roentgenol*. 1988;150(3):673.
 49. Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:547–58.
 50. Benjamin Chun-Kit Tong. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
 51. Sousa R, Regis FC KM. Traumatismo crânio-encefálico: diferenças das vítimas pedestres e ocupantes de veículos a motor. *Rev Saude Publica*. 1999;33(1):85-9.
 52. Mattos P, Saboya E AC. Post-traumatic brain injury behavioural sequelae: the man who lost his charm. *Arq Neuro-Psiquiatria*. 2002;60(2A):319.
 53. Schnider A GK. Traumatic brain injury. The human frontal lobes: Functions and disorders. *Trauma brain Inj*. 1999;487–508.
 54. Hartikainen KM, Wäljas M, Isoviita T, Dastidar P, Liimatainen S, Solbakk A-K et al. Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(7):767-74.
 55. Melo JRT, Silva RAd MJE. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). *Arq Neuro-Psiquiatria*. 2005;63:1054-7.
 56. Melo JRT, Oliveira J, Silva RAd ME. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:1054-7.
 57. Andrade VM, Santos Fd BO. Neuropsicologia hoje. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;27(1).
 58. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003;250(1):1-6.
 59. Turrigiano GG NS. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(2):97-10.
 60. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F ML. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.
 61. Mierzwa AJ, Marion CM, Sullivan GM MD, Armstrong RC. Components of Myelin Damage and Repair in the Progression of White Matter Pathology After Mild Traumatic Brain Injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(3):218-32.
 62. Chiou KS, Sandry J CN. Cognitive contributions to differences in learning after

- moderate to severe traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(10):107.
63. Sandry J, DeLuca J CN. Working memory capacity links cognitive reserve with long-term memory in moderate to severe TBI: a translational approach. *J Neurol*. 2015;262(1):59-64.
 64. Sandry J, Chiou KS, DeLuca J CN. Individual Differences in Working Memory Capacity Predicts Responsiveness to Memory Rehabilitation After Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;1-5.
 65. Baddeley A, Jarrold C V-KF. Working Memory and the Hippocampus. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(12):385.
 66. Birch AM, McGarry NB KAS. Short-term environmental enrichment, in the absence of exercise, improves memory, and increases NGF concentration, early neuronal survival, and synaptogenesis in the dentate gyrus in a time-dependent manner. *Hippocampus*. 2013;23(6):437-50.
 67. Clemenson GD, Lee SW, Deng W, Barrera VR, Iwamoto KS, Fanselow MS et al. Enrichment Rescues Contextual Discrimination Deficit Associated With Immediate Shock. *Hippocampus*. 2015;25(3):385-92.
 68. Kumar U, Singh A, Paddakanya P. Extensive long-term verbal memory training is associated with brain plasticity. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89248-7>
 69. Bashir S, Vernet M, Yoo WK, Mizrahi I, Theoret H P-LA. Changes in cortical plasticity after mild traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(4):277-.
 70. Gordon WA, Zafonte R, Cicerone K, Cantor J, Brown M, Lombard L et al. Traumatic brain injury rehabilitation - State of the science. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(4):343-82.
 71. Bogdanova Y, Yee MK, Ho VT, Cicerone KD. Computerized Cognitive Rehabilitation of Attention and Executive Function in Acquired Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*. 2016;31(6):419–33.
 72. Park SH, Seo JH, Kim YH, Ko MH. Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*. 2014;25(2):122–6.
 73. Chambon C, Herrera C, Romaiguere P, Paban V, Alescio-Lautier B. Benefits of computer-based memory and attention training in healthy older adults. *Psychol Aging*. 2014;29(3):731–43.
 74. Tam SF MW. Evaluating computer-assisted memory retraining programmes for people with post-head injury amnesia. *Brain Inj*. 2004;18(5):461-70.
 75. Bogdanova Y, Yee MK, Ho VT, Cicerone KD, Yee M, Wood RR. U . S . Department of Veterans Affairs. 2017;31(6):419–33.
 76. Middleton DK, Lambert MJ SL. Neuropsychological rehabilitation: microcomputer-assisted treatment of brain-injured adults. *Percept Mot Ski*. 1991;72(2):527–30.
 77. Fernandez E, Bringas ML, Salazar S, Rodriguez D, Garcia ME TM. Clinical impact of RehaCom software for cognitive rehabilitation of patients with acquired brain injury. *Medicc Rev*. 2012;14(4):32–3.
 78. Wechsler D. WAIS-III: *Escala de Inteligência Wechsler Para Adultos*: Manual Técnico.
 79. Lebowitz MS, Dams-O'Connor K, Cantor JB. Feasibility of computerized brain plasticity-based cognitive training after traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49(10):1547–56.
 80. Vas A, Chapman S, Aslan S, Spence J, Keebler M, Rodriguez-Larrain G, et al. Reasoning training in veteran and civilian traumatic brain injury with persistent mild impairment. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26(4):502–31.
 81. Samantha Zickefoose, Karen Hux JB & Katrina W. Let the games begin: A preliminary

- study using Attention Process Training-3 and Lumosity™ brain games to remediate attention deficits following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2013;707–16.
82. Villamar MF, Portilla AS, Fregni F ZR. Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation.* 2012;15(4):326-.
 83. Miniussi C, Harris JA RM. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1702.
 84. Walton D, Spencer DC, Nevitt SJ, Michael BD. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(4):2743–61.
 85. Zaninotto AL, El-Hagrassy MM, Green JR, Babo M, Paglioni VM, Benute GG, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on traumatic brain injury (TBI) recovery a systematic review. *Dement e Neuropsychol.* 2019;13(2):172–9.
 86. De Freitas DJ, De Carvalho D, Paglioni VM, Brunoni AR, Valiengo L, Thome-Souza MS, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and concurrent cognitive training on episodic memory in patients with traumatic brain injury: A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open.* 2021;11(8):1–8.
 87. Kang EK, Baek MJ, Kim S PN-J. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(6):645-.
 88. Gladwin TE, den Uyl TE, Fregni FF WR. Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task. *Neurosci Lett.* 2012;512(1):33-.
 89. Metuki N, Sela T LM. Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2012;5(2):110-5.
 90. Sela T, Ivry RB LM. Prefrontal control during a semantic decision task that involves idiom comprehension: A transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychologia.* 2012;50(9):2271.
 91. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ FP. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2011;4(2):84-9.
 92. Berryhill ME JK. tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neurosci Lett.* 2012;521(2):148-51.
 93. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;249(1):31-8.
 94. Boggio PS, Fregni F, Valasek C, Ellwood S, Chi R, Gallate J et al. Temporal Lobe Cortical Electrical Stimulation during the Encoding and Retrieval Phase Reduces False Memories. *Plos One.* 2009;4(3):e4959.
 95. Ross LA, McCoy D, Wolk DA, Coslett HB OI. Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia.* 2010;48(12):3671-4.
 96. Li S, Zaninotto AL, Neville IS, Paiva WS, Nunn D, Fregni F. Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1573–86.
 97. Leśniak M, Polanowska K, Seniów J, Członkowska A. Effects of repeated anodal tDCS coupled with cognitive training for patients with severe traumatic brain injury: a pilot randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29(3):e20-9.
 98. Li Y, Luo X, Wan M, Li J, Wang H, Wei D, et al. The effectiveness of non-invasive brain stimulation on arousal and alertness in patients in coma or persistent vegetative state after traumatic brain injury: Protocol of systematic review and network meta-analysis. *Med (United States).* 2018;97(37):e12321.
 99. Wilke S, List J, Mекle R, Lindenberg R, Bukowski M, Ott S, et al. No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in

- Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):281–90.
100. Nousia A, Martzoukou M, Liampas I, Siokas V, Bakirtzis C, Nasios G, et al. The Effectiveness of Non-Invasive Brain Stimulation Alone or Combined with Cognitive Training on the Cognitive Performance of Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022;37(2):497–512.
 101. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfiatis S, Ktonas P, Stranjalis G, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(2):283–9.
 102. Kang E-K, Kim D-Y PN-J. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: A pilot study. *J Rehabil Med*. 2012;44(4):346-50.
 103. Naro A, Calabrò RS, Russo M, Leo A, Pollicino P, Quartarone A, et al. Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients? *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(2):159–76.
 104. Thibaut A, Bruno M, Demertzi A, Laureys S. tDCS in patients with disorders of consciousness. *Neurology*. 2014;82:1–7.
 105. Sacco K, Galetto V, Dimitri D, Geda E, Perotti F, Zettin M, et al. Concomitant Use of Transcranial Direct Current Stimulation and Computer-Assisted Training for the Rehabilitation of Attention in Traumatic Brain Injured Patients: Behavioral and Neuroimaging Results. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:57.
 106. Ulam F, Shelton C, Richards L, Davis L, Hunter B, Fregni F, et al. Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(3):486–96.
 107. Rushby JA, De Blasio FM, Logan JA, Wearne T, Kornfeld E, Wilson EJ, et al. tDCS effects on task-related activation and working memory performance in traumatic brain injury: A within group randomized controlled trial. *Neuropsychol Rehabil*. [Internet]. 2020;0(0):1–23. Available from: <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1733620>
 108. Miniussi C RM. Transcranial stimulation and cognition. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:739-50.
 109. Nienow TM, Lim KO MA. TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):2.
 110. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):260-6.
 111. Pearson R, Levyim D, Choe M, Taraman S, Langdon R. Survey of Child Neurologists on Management of Pediatric Post-traumatic Headache. *J Child Neurol* [Internet]. 2019;883073819856837. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31232148>
 112. Nienow TM, MacDonald AW, Dahl C, Wang YY, Landrum C, Marggraf M et al. Combining TDCS and working memory focused cognitive remediation: a proof of principle study. *Schizophr Bull*. 2015;41:S327-S.
 113. Palm U, Kesser D, Hasan A, Kupka MJ, Blatzik J, Sarubin N et al. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1253-61
 114. Meinzer M, Lindenbergh R, Phan MT, Ulm L, Volk C FA. Transcranial direct current

- stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1032.
115. Jones KT, Stephens JA, Alam M, Bikson M BM. Longitudinal Neurostimulation in Older Adults Improves Working Memory. *PLoS One.* 2015;10(4):e0121904.
 116. Egger G, Stevens J, Ganora C. Establishing Proof of Concept for Clinical Processes in Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(5):505–7.
 117. S. C. Proof of Concept, Feasibility, and Efficacy Trials. *Crit Care Med* 2022. 2022;Sep 1;50(9(10.1097/CCM.0000000000005581):Aug 15. PMID: 35984068.
 118. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M LC. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res.* 2014;232(10):3345-51.
 119. Warde RC. *Newspaper cutting.* Notes Queries. 1855;s1-XI(274):64.
 120. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1133–45.
 121. Luiza A, Zaninotto C, Hospital W, Monteiro V, Guirado DP. *Protocolo de avaliação neuropsicológica após traumatismo craniocéfálico.* Análise do Common Data Elements para a população brasileira. 2016.
 122. Campanholo KR, Romão MA, Machado M de AR et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):26-31.
 123. Strauss E, Sherman EM SOA. No Title. *A Compend Neuropsychol tests Adm norms,* Comment Oxford Univ Press New York. 1998;
 124. Silver, Jonathan M., Thomas W. McAllister and DBAE. *Textbook of Traumatic Brain Injury.* Am Psychiatr. 2018;3rd ed.
 125. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LDSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324–9.
 126. Cotta MF, Malloy-Diniz LF, Nicolato R, De Moares EN, Rocha FL, De Paula JJ. O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. *Context Clínicos.* 2012;5(1):10–25.
 127. De Paula J FM-DL. *Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT).* Vetor Ed Psico-Pedagógica Ltda. 2018;1st ed.
 128. Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Assess.* 1996;8(2), 145–.
 129. Beck AT, Erbaugh J, Ward CH, Mock J MM. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4(6):561.
 130. Gorenstein C AL. Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. *Brazilian J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
 131. Cunha JA. *Manual da versão em português das escalas Beck.* Casa do Psicólogo. 2001;1st ed.
 132. Beck AT :Epistein. N, Brown G, Steer RA. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-897.
 133. Kruszielski L. *Teoria do Sistema Funcional.* 1974;1–7.
 134. Jackson PR. The Neuroscience of Clinical Psychiatry: The Pathophysiology of Behavior and Mental Illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016; 55: 632–633.
 135. Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins O, de Macedo EC FF. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in

- Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2009;80(4):444-7.
136. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfiatis S, Ktonas P, Stranjalis G et al. Transcranial Direct Current Stimulation Effects in Disorders of Consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(2):283-9.
 137. Ross LA, McCoy D, Coslett HB et al. Improved proper name recall in aging after electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Front Aging Neurosci*. 2011;3:1-8.
 138. Antonenko D, Thams F, Uhrich J, Dix A, Thurm F, Li SC. Effects of a multi-session cognitive training combined with brain stimulation (Trainstimcog) on age-associated cognitive decline – study protocol for a randomized controlled phase IIB (Monocenter) Trial. *Front Aging Neurosci*. 2019;10:1-12.
 139. Wright MJ S-EM. The impact of verbal memory encoding and consolidation deficits during recovery from moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2011;26:182-91.
 140. Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G CR. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;288:101-5.
 141. Wilson BA. Neuropsychological rehabilitation. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:141-62.
 142. Pilon AA. *Medidas Repetidas*. 2002;1-32.
 143. Kamal MM. Parametric study of combined premixed and non-premixed flame coal burner. *Fuel*. 2008;87(8-9):1515-28.
 144. Higgins JPT SJ, Page MJ, Elbers RG SJ. *Assessing risk of bias in a randomized trial*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandl J, Cumpst M, Li T, Page MJ, Welch VA. (Org). Cochrane H:training.cochrane.org/handbook.
 145. Jourdan C, Bayen E, Pradat-Diehl P, Ghout I, Darnoux E, Azerad S. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. results from the PariSTBI study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59:100-6.
 146. Zec RF, Zellers D, Belman J et al. Long-term consequences of severe closed head injury on episodic memory. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;23:671-91.
 147. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:56-87.
 148. Sandrini M, Brambilla M, Manenti R et al. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:1-9. 50.
 149. Park S-H, Koh E-J, Choi H-Y et al. A double-blind, sham-controlled, pilot study to assess the effects of the concomitant use of transcranial direct current stimulation with the computer assisted cognitive rehabilitation to the prefrontal cortex on cognitive functions in patients with stroke. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013;54:484-8.
 150. Leshikar ED, Leach RC, McCurdy MP et al. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex during encoding improves recall but not recognition memory. *Neuropsychologia*. 2017;106:390-7.
 151. Antonenko D, Thams F, Uhrich J et al. Effects of a multi-session cognitive training combined with brain stimulation (Trainstimcog) on age-associated cognitive decline – study protocol for a randomized controlled phase IIB (Monocenter) Trial. *Front Aging Neurosci*. 2019;10:1-12.
 152. Leśniak M, Polanowska K, Seniów J et al. Effects of repeated anodal tDCS coupled with cognitive training for patients with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29:E20-9.
 153. Medvedeva A, Materassi M, Neacsu V et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation over the ventrolateral prefrontal cortex on episodic memory formation and

- retrieval. *Cereb Cortex. Cereb Cortex.* 2019;29:657–65.
154. Neville IS, Zaninotto AL, Hayashi CY, Rodrigues PA, Galhardoni R, De Andrade DC, et al. Repetitive TMS does not improve cognition in patients with TBI: A randomized double-blind trial. *Neurology.* 2019;93(2):E190–9.
 155. Andrade AF, Marino R, Ciquini O, Eberval Gadelha Figueiredo M AGMM :1186-201. Guidelines for neurosurgical trauma in Brazil. *World J surgery.* 2001;25(9):1186.
 156. Amanda R.RabinowitzPhDa Harvey S.LevinPhDb. Cognitive Sequelae of Traumatic Brain Injury. *Psychiatr Clin North Am.* 2014; 37(1):1–11.
 157. Zaninotto AL, Vicentini JE, Fregni F, Rodrigues PA, Botelho C, de Lucia MCS PW. Updates and Current Perspectives of Psychiatric Assessment after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2016;7–95.
 158. Stein DJ, Fernandes Medeiros L, Caumo W TI. Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Anxiety: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16 (14):161-169.
 159. Labree B, Hoare DJ, Gascoyne LE, Scutt P, Del Giovane C SM. Determining the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Tinnitus, Depression, and Anxiety: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022; 2(4):484.
 160. Miotto EC, Savage CR, Evans JJ, Wilson BA, Martin MGM, Balardin JB, et al. Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(3):309–16.
 161. Asseondi S, Hu R, Eskes G, Pan X, Zhou J, Shapiro K. Impact of tDCS on working memory training is enhanced by strategy instructions in individuals with low working memory capacity. *Sci Rep* 2021;11(1):1–11.
 162. Bear, M. F., Connors B. W. & Paradiso MA. *Neurociências desvendando o sistema nervoso.* Porto Alegre: Armed. 2002;
 163. Dimitriadis SI, Zouridakis G, Rezaie R, Babajani-Feremi A, Papanicolaou AC. Functional connectivity changes detected with magnetoencephalography after mild traumatic brain injury. *NeuroImage Clin* 2015;9:519–31.
 164. Luo Q, Xu D, Roskos T, Stout J, Kull L, Cheng X, et al. Complexity analysis of resting state magnetoencephalography activity in traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma.* 2013;30(20):1702–9.
 165. Shimamura AP. The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology.* 2000;28(2):207–18.
 166. Rossini PM, Ferreri F. Neurophysiological techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human brain [Internet]. 1st ed. v 62, Supplements to Clinical Neurophysiology. Elsevier B.V.; 2013. 1–17 p.
 167. Jeffay E, Ponsford J, Neuropsychology MAC. *INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part III: Executive Functions.* 2023;38(1):52–64.
 168. McGuire MJ, Gertz SM, McCutcheon JD, Richardson CR, Poulsen DJ. Use of a Wireless Video-EEG System to Monitor Epileptiform Discharges Following Lateral Fluid-Percussion Induced Traumatic Brain Injury. *J Vis Exp* 2019;(148).
 169. Bikson M, Brunoni AR, Charvet LE, Clark VP, Cohen LG, Deng ZD, et al. Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimul.* 2018;11(3):465–80.
 170. Ahorsu DK, Adjaottor ES, Lam BYH. Intervention Effect of Non-Invasive Brain Stimulation on Cognitive Functions among People with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2021;11(7):840
 171. Farhat LC, Carvalho AF, Solmi M, Brunoni AR. Evidence-based umbrella review of cognitive effects of prefrontal tDCS. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2022;17(1):43–60.

