

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA

AMANDA VITÓRIA LACERDA DE ARAÚJO

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo na função executiva, atenção e memória após trauma cranioencefálico: um ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

Transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on executive function, attention, and memory post traumatic brain injury: a crossover, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.

SÃO PAULO

2023

AMANDA VITÓRIA LACERDA DE ARAÚJO

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo na função executiva, atenção e memória após trauma cranioencefálico: um ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

Transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on executive function, attention, and memory post traumatic brain injury: a crossover, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.

Versão original

Tese apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

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

Araújo, Amanda Vitória Lacerda de

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo na função executiva, atenção e memória após trauma cranioencefálico : um ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado / Amanda Vitória Lacerda de Araújo. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado) --Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Renato Anghinah.

Descritores: 1.Estimulação transcraniana por corrente contínua 2.Neuromodulação 3.Treino cognitivo 4.Realidade virtual 5.Traumatismo craniano 6.Traumatismos craniocerebrais 7.Função executiva 8.Memória 9.Memória de curto prazo. 10.Atenção.

USP/FM/DBD- 382/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

FOLHA DE AVALIAÇÃO

AMANDA VITÓRIA LACERDA DE ARAÚJO

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo na função executiva, atenção e memória após trauma cranioencefálico: um ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

Transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on executive function, attention, and memory post traumatic brain injury: a crossover, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.

Tese apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr
Instituição
Julgamento

Profa. Dra
Instituição
Julgamento

Prof. Dr
Instituição
Julgamento

SÃO PAULO

2023

RESUMO

Araújo AVL. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo na função executiva, atenção e memória após trauma cranioencefálico: um ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O Trauma Cranioencefálico (TCE) é um problema de saúde pública devido altas taxas de morbidade relacionadas com déficits cognitivos que atingem a função executiva, memória e atenção, impactando na qualidade de vida dos indivíduos que sobrevivem ao trauma. Os déficits cognitivos são persistentes e crônicos, com aproximadamente apenas $\frac{1}{4}$ dos indivíduos reduzindo-os após cinco anos do TCE. A reabilitação cognitiva é de extrema importância nesse cenário. Ensaio clínico preliminares sugerem que o aumento da ativação cortical através de treinos cognitivos e estimulação da neuroplasticidade podem ocasionar melhorias na função cognitiva. Ao combinar o Treino Cognitivo (TC) com outras intervenções terapêuticas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), pode ser possível potencializar a recuperação da função cognitiva de indivíduos com TCE. Além disso, o uso de TC por *softwares* de reabilitação com Realidade Virtual (RV) pode fornecer uma experiência motivadora e aumentar a adesão dos indivíduos ao mesmo tempo em que adiciona efeitos benéficos à intervenção com ETCC. O objetivo deste ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado é avaliar o efeito da ETCC anódica em conjunto com TC por RV em componentes da função executiva, atenção e memória operacional em indivíduos com TCE grave em estágio crônico. Este ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e registrado no *Clinicaltrials.gov*. Dezoito indivíduos (35.1 ± 11.2 anos, dez homens, oito mulheres) com TCE grave em estágio crônico (6.9 ± 4.6 anos) foram incluídos. Os resultados das comparações entre os grupos, períodos e tempos do ensaio clínico demonstraram efeitos positivos da intervenção nos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV, para as variáveis DOI, SNL, AR, IMO, TTB, Labirinto, Genius e BDI. Foi possível também identificar uma interação do nível de sintomas depressivos sobre os desfechos DOI, AR, IMO, TTB, TTB-TTA, labirinto e alguns domínios da QOLIBRI que, no entanto, é reduzida pela ação da intervenção. Os resultados sugerem que efeitos da ETCC anódica + TC por RV surgem a partir de cinco ou dez sessões e parecem durar por até três meses após a última sessão de

tratamento. É possível concluir que a ETCC anódica associada ao TC por RV melhorou o desempenho de indivíduos com TCE em testes de memória operacional, atenção e função executiva. Além de proporcionar uma redução significativa nos sintomas depressivos. Essas descobertas são importantes, pois sugerem que essa intervenção não apenas melhora as funções cognitivas, mas também tem um impacto positivo nos sintomas depressivos em indivíduos com TCE crônico, o que pode ser uma barreira para sua reabilitação e reintegração social. A intervenção foi bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, e os participantes mostraram alta aderência ao tratamento. Os resultados do presente ensaio clínico destacam a importância da realização de ensaios clínicos futuros com protocolos otimizados, acompanhamento de longo prazo, investigação dos mecanismos subjacentes aos efeitos da intervenção, investigação de transferência de melhorias cognitivas para outras atividades, e com avaliação do potencial da técnica para intervenção remota.

Palavras-chave: Estimulação transcraniana por corrente contínua. Neuromodulação. Treino cognitivo. Realidade virtual. Traumatismo craniano. Traumatismos craniocerebrais. Função executiva. Memória. Memória de curto. Atenção.

ABSTRACT

Araújo AVL. Transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on executive function, attention, and memory post traumatic brain injury: a crossover, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Traumatic Brain Injury (TBI) is a serious public health problem due to the high rates of morbidity related to cognitive impairments on executive function, memory, and attention, affecting quality of life of the survivors. Cognitive impairments are persistent and chronic, leading to about ¼ of subjects improving cognitive function five years post TBI. Cognitive rehabilitation is extremely important as preliminary studies suggests that increased cortical activation through cognitive training and neuroplasticity is related to better cognitive performance. Concurrent cognitive training (CT) to other therapeutic interventions, as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), could potentialize cognitive recovery post TBI. Moreover, applying CT using Virtual Reality (VR) *softwares* might provide motivation and higher adherence to treatment while add benefits to tDCS. The objective of this crossover, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial is to evaluate the effect of anodal tDCS paired with VR CT on components of executive function, attention, and working memory in individuals with severe TBI. The Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas (College of Medicine of the University of São Paulo) approved this clinical trial, and it was registered at Clinicialtrials.gov. Eighteen subjects (35.1 ± 11.2 years, ten men, eight women) with severe chronic stage TBI (6.9 ± 4.6 years) were included. The results of the comparisons between the groups, periods, and time points of this clinical trial demonstrated positive effects of the intervention in participants allocated to active anodal tDCS + VRCT for the variables digit spam, number and letters sequencing, arithmetic, working memory index, trail making test B, maze, and depression. It was also possible to identify an interaction of the level of depressive symptoms on the outcomes digit spam, arithmetic, working memory index, trail making test B and its interference level, maze, and some domains of QOLIBRI, which, however, is reduced by the action of the tDCS. The results suggest that the effects of anodal tDCS + VRCT emerge after five or ten sessions and appear to last for up to three months after the last treatment session. Therefore, anodal tDCS combined with VRCT improved the performance of individuals with TBI on working memory, attention, and executive function. Additionally, it provided a significant reduction in depressive symptoms. These findings are important as they suggest that

this intervention not only enhances cognitive functions but also has a positive impact on depressive symptoms in individuals with chronic TBI, which can be a barrier to their rehabilitation and social reintegration. The intervention was well-tolerated, with few adverse events, and participants showed high adherence to the treatment. The results of this clinical trial underscore the importance of conducting future clinical trials with optimized protocols, long-term follow-up, investigation of the mechanisms underlying the effects of the intervention, exploration of the transfer of cognitive improvements to other activities, and evaluation of the potential for remote intervention.

Keywords: Transcranial direct current stimulation. Neuromodulation. Cognitive training. Virtual reality. Traumatic brain injury. Brain trauma. Executive function. Memory. Memory, short-term. Attention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento das fases do ensaio clínico.....	27
Figura 2 – Telas do software de Timing Coincidente demonstrando o feedback de erro e de acerto.	38
Figura 3 – Simulação da tela do software TRT_S para teste TRS.	39
Figura 4 – Tela do software para tarefa Genius.	40
Figura 5 – Exemplo de Labirinto que utilizado no TC por RV.....	41
Figura 6 – Ilustração da localização dos eletrodos e área de ativação cortical considerando a configuração onde o ânodo foi posicionado sobre o CPFDL e o cátodo sobre região supraorbital contralateral.	42
Figura 7 – Fluxograma das etapas do ensaio clínico e número parcial de participantes incluídos, excluídos ou descontinuados em cada um dos períodos.	49
Figura 8 – Detalhamento da frequência de sinais e sintomas referidos pelos participantes com TCE.....	51
Figura 9 – Diferenças de média e erro padrão para os grupos nas variáveis DOI, SNL, AR, e IMO em T3, T4, T7 e T8.....	59
Figura 10 – Diferenças de média e erro padrão para os grupos nas variáveis TTB e TTB-TTA em T3, T4, T7 e T8.....	62
Figura 11 – Diferenças de média e o erro padrão para o número de labirintos após uma, cinco e dez sessões.	68
Figura 12 – Diferenças de média e o erro padrão para variáveis do Genius após uma, cinco e dez sessões.....	69
Figura 13 – Gráfico de dispersão para os grupos do ensaio clínico e interação entre BDI e DOI, AR e IMO.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e relacionadas ao TCE.....	50
Tabela 2 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para os escores ponderados nos testes DOD, DOI, SNL, AR e COD da WAIS III, IMO e percentil correspondentes às avaliações em T0.....	52
Tabela 3 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo em segundos na execução do TTA e TTB em T0.....	53
Tabela 4 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo em segundos e número de erros na execução do TSCP (versão Victória) em T0.....	54
Tabela 5 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para as pontuações da BDI, QOLIBRI e BRUMS em T0.....	55
Tabela 6 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo de execução e pontuações no Labirinto, Genius, TRS, TRF e <i>Timing Coincident</i> em T0.....	56
Tabela 7 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes DOD, DOI, SNL, AR, COD e IMO.....	58
Tabela 8 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes TTA, TTB e níveis de interferência.....	61
Tabela 9 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes BDI e BRUMS.....	63
Tabela 10 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os domínios do QOLIBRI.....	65
Tabela 11 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para variável Genius (número de erros, amplitude de sequência e pontuação total) e Labirinto (número de labirintos e tempo médio por labirinto).....	66
Tabela 12 – Valores de beta, intervalo de confiança e de p para a variável número de labirintos mensurada em T0, T1, T5, T2, T6, T3 e T7 (primeira, quinta e décima sessões).....	68
Tabela 13 – Valores de beta, intervalo de confiança e de p para variáveis número de erros e pontuação no Genius mensuradas em T0, T1, T5, T2, T6, T3 e T7 (primeira, quinta e décima sessões).....	70
Tabela 14 – Valores de beta, intervalo de confiança, valor <i>p</i> e tamanho de efeito (<i>d</i> Cohen) para as interações entre BDI e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.....	71
Tabela 15 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor p para as interações entre BRUMS depressão e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.....	75

Tabela 16 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor p para as interações entre BRUMS confusão mental e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.76

Tabela 17 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor p para as interações entre BRUMS raiva e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.....77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Teste de Aritmética
ARCO	Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós TCE
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDI II	Inventário de Depressão de Beck II
BRUMS	Escala de Humor de Brunel
CAPPESQ- HCFMUSP	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
C1	Cartão 1 do <i>Stroop</i>
C2	Cartão 2 do <i>Stroop</i>
C3	Cartão 3 do <i>Stroop</i>
C3-C1	Cartão 3 menos cartão 1 do <i>Stroop</i>
CIA	Critério de Informação de Akaike
Cm	Centrímetro
COD	Teste de Códigos
CPFDL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
CT	<i>Cognitive Training</i>
DD	Teste de Dígitos
DOD	Dígitos Ordem Direta
DOI	Dígitos Ordem Inversa
Dp	Desvio Padrão
EACH-USP	Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo
EEG	Eletroencefalograma
EP-USP	Escola Politécnica da Universidade de São Paulo
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FE	Função Executiva
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FNDC	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IC	Intervalo de Confiança

IMO	Índice de Memória Operacional
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
mA	<i>miliAmpère</i>
Ms	<i>Milisegundos</i>
MS	Ministério da Saúde
MEEM	Miniexame do Estado Mental
N	Tamanho amostral
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
P1	Período 1 do ensaio clínico
P2	Período 2 do ensaio clínico
Pond	Pontuação ponderada
<i>P</i>	Valor de <i>p</i>
QEA	Questionário semiestruturado, dirigido e autorreferido
QOLIBRI	<i>Quality of life after Brain Injury</i>
QSDN	Questionário Sociodemográfico e Neurológico
RV	Realidade Virtual
SNL	Sequência Números-Letras
SPIRIT	<i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T0	Avaliações clínicas antes da randomização – <i>baseline</i>
T1	Avaliações após a primeira sessão de ETCC no período 1
T2	Avaliações após a quinta sessão de ETCC no período 1
T3	Avaliações após a décima sessão de ETCC no período 1
T4	Avaliações de <i>washout</i> após um mês da última sessão
T5	Avaliações após a primeira sessão de ETCC no período 2
T6	Avaliações após a quinta sessão de ETCC no período 2
T7	Avaliações após a décima sessão de ETCC no período 2
T8	Avaliações de seguimento após três meses da última sessão
TBI	<i>Traumatic Brain Injury</i>
TC	Treino Cognitivo
TCE	Trauma Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	<i>Transcranial Direct Current Stimulation</i>

TRF	Tempo de reação de fadiga
TR_S	Tempo de Reação
TRS	Tempo de reação simples
TSCP	Teste <i>Stroop</i> de Cores e Palavras, versão Victória
TTA	Teste de Trilhas A
TTA-TTB	Teste de Trilhas A menos Teste de Trilhas B
TTB/TTA	Teste de Trilhas B dividido por teste de Trilhas A
TTB	Teste de Trilhas B
VR	<i>Virtual Reality</i>
VRCT	<i>Virtual Reality Cognitive Training</i>
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – terceira edição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 HIPÓTESE	25
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	27
4.1 TIPO DE PESQUISA	27
4.1.1 Randomização	28
4.1.2 Cegamento.....	29
4.1.3 Ocultação de alocação.....	29
4.1.4 Período de Washout	29
4.1.5 Período de Seguimento.....	30
4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO.....	30
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	31
4.5 CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO.....	32
4.6 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	32
4.6.1 Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	33
4.6.2 Dígitos, Aritmética, Sequência Número-Letras e Índice de Memória Operacional	33
4.6.3 Códigos (COD)	34
4.6.4 Teste Stroop de Cores e Palavras – versão Victória (TSCP)	35
4.6.5 Teste de Trilhas (TTA e TTB).....	36
4.6.6 Escala de Humor de Brunel (BRUMS)	36
4.6.7 Inventário de Depressão de Beck II (BDI II)	37
4.6.8 Quality of life after Brain Injury (QOLIBRI)	37
4.6.9 Teste Timing Coincidente.....	38
4.6.10 Tempo de Reação Simples e Fadiga	39
4.6.11 Genius.....	40
4.6.12 Labirinto.....	40
4.7 PROTOCOLO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E TREINO COGNITIVO POR REALIDADE VIRTUAL.....	41
4.7.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).....	41

4.7.2 <i>Treino Cognitivo por Realidade Virtual</i>	42
4.8 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS E ORGANIZAÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO	43
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA E INFERENCIAL.....	45
6 RISCOS ASSOCIADOS COM A ETCC.....	47
7 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA.....	48
8 RESULTADOS	49
8.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	49
8.2 AVALIAÇÕES BASAIS – T0	52
8.3 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES EM T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7 E T8.....	57
8.4 COMPARAÇÕES ENTRE NÚMEROS DE SESSÕES E EFEITOS DA INTERVENÇÃO.....	67
8.5 COMPARAÇÕES DA INTERFERÊNCIA DA BDI E BRUMS NAS AVALIAÇÕES EM T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7 E T8.....	70
8.5 EVENTOS ADVERSOS	78
9 DISCUSSÃO.....	79
10 LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS	97
11 CONCLUSÃO.....	100
REFERÊNCIAS	102
APÊNDICES	124
APÊNDICE A – Questionário Sociodemográfico e Neurológico	124
APÊNDICE B – Instrumento de avaliação direcionada e auto referida de efeitos adversos	129
APÊNDICE C – Resultados da regressão linear mista com efeito aleatório de indivíduo e fatores de interação entre intervenção, período e tempo.	130
APÊNDICE D – Resultados da regressão linear mista para interferência da BRUMS nos domínios depressão, fadiga, confusão mental, raiva, tensão e vigor.	132

1 INTRODUÇÃO

Traumas Cranioencefálicos (TCE) são causados por forças físicas externas, responsáveis por lesões anatômicas e/ou comprometimentos funcionais, resultando em déficits cognitivos, comportamentais, emocionais e/ou motores de forma permanente ou temporária (JANG, 2009; MENON et al, 2010). Estudos prévios evidenciam que o TCE é responsável por altas taxas globais de morbidade, gerando déficits agudos, subagudos e crônicos com maior prevalência em jovens (MAAS; STOCHETTI; BULLOCK, 2008; KOLAKOWSKY-HAYNER et al., 2012; SCHULZ-HEIK et al., 2017; TAYLOR et al., 2017; TSAI et al., 2021; WILSON et al., 2017). Em cerca de 65% dos indivíduos com TCE moderado ou grave déficits de longo prazo são observados (MATHIAS; MANSFIELD, 2005; SKANDSEN et al., 2010; WHITENECK et al., 2004), estando presentes em ¼ dos afetados após cinco anos (SACCO et al., 2016) e em 60% dos indivíduos com TCE grave após dez anos do trauma (PONSFORD et al., 2004), sendo 62% dos déficits relacionados com a função cognitiva (BENEDICTUS et a., 2010). O TCE é, portanto, considerado um problema de saúde pública com grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos indivíduos que sobrevivem ao trauma (KOIZUMI; MAIA, 2013; MAJDAN et al., 2016).

O impacto do TCE nas funções cognitivas está relacionado com lesões no lobo frontal. bem como em redes neuronais que se relacionam com este lobo (FAGERHOLM et al., 2015; PALACIOS et al., 2013; SALMOND et al., 2005; SHARP et al., 2014; STUSS, 2011) que resultam em déficits cognitivos devido redução direta ou indireta da função do lobo frontal (CAEYENBERGHS et al., 2014; FITZPATRICK; BAUM, 2012; SHARP; JENKINS, 2015; RUET et al., 2020; TOGLIA; GOLISZ, 2017).

A maior parte dos déficits cognitivos está relacionada com a redução da função executiva (FE) (SPIKMAN et al., 2010; TSAI et al., 2021; WOOD; WORTHINGTON, 2017), dificuldade de julgamento e de planejamento de estratégias adequadas para resolução de problemas (FORK et al., 2005; VALLAT-AZOUVI et al., 2007) e da redução do funcionamento de sistemas cognitivos regulados pela FE, como atenção e memória operacional (DUNNING et al., 2016; MEARES et al., 2011; TSAI et al., 2021; VILLEMURE; NOLIN; SAGE et al., 2011). Além disso, estudos prévios sugerem que déficits na FE podem ocorrer como resultado da redução na velocidade de processamento de informações (BERNSTEIN, 2002; TSAI et al., 2021).

Os déficits na FE impactam na formulação de comportamentos complexos, intencionais e dirigidos à objetivos (CICERONE et al., 2000; GARCIA-MOLINA et al., 2010), ocasionando redução da capacidade de trabalhar, do desempenho em atividades de vida diária, da manutenção de relacionamentos sociais, do funcionamento independente e da qualidade de vida (ASHMAN et al., 2006; DAMS-O’CONNOR; GORDON, 2010; KIM et al., 2021; KHAN; BAGULEY; CAMERON, 2003).

Os impactos descritos nos parágrafos anteriores e a taxa global de crescimento do número de TCE constatada pela Organização Mundial de Saúde desde 2013 fez com que o órgão enfatizasse a necessidade extrema de desenvolvimento de programas de saúde para reabilitação (BARMAN; CHATTERJEE; BHIDE, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013), sendo a recuperação cognitiva fundamental e um dos principais objetivos terapêuticos na reabilitação geral após o TCE (BONANNO et al., 2022; DE LUCA; CALABRÓ; BRAMANTI, 2018; DUNNING et al., 2016; REES et al., 2007).

A reabilitação cognitiva tem como base os tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos, tais como os treinos cognitivos. Estudos sugerem que o tratamento farmacológico apresenta resultados promissores nos déficits cognitivos ou atencionais após TCE, mas fatores como baixo número de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados (ANGHINAH et al., 2018; DOUGALL; POOBE; AGRAWAT, 2015; FRENETTE et al., 2012; MOHAMED et al., 2022); eventos adversos de longo prazo e taxas de descontinuação do tratamento (BALLESTEROS et al., 2008), geram dificuldades no manejo clínico nos diferentes tipos e gravidades de TCE.

No tratamento não-farmacológico, os treinos cognitivos (TC) tradicionais ou computadorizados com base na prática de exercícios delineados para restaurar o funcionamento de um ou mais domínios cognitivos (DAMS-O’CONNOR; GORDON, 2010; FLEMING et al., 2017; KIM et al., 2021; MARTIN et al., 2013) têm sido objeto de ensaios clínicos e demonstrado efeitos positivos na FE, atenção e memória operacional (BOGDANOVA et al., 2016; CISNEROS et al., 2021). Ambos os tipos de TC são abordados em estudos que apontam que a prática frequente de determinados treinos poderia incentivar à neuroplasticidade, correção de plasticidade mal adaptativa e levar à indução de plasticidade de modo mais funcional (BONANNO et al., 2022; CHEN; D’ESPOSITO, 2010; RYPMA; BERGER; D’ESPOSITO, 2002; SACCO et al., 2016a), sendo a neuroplasticidade um dos mecanismos que pode explicar a melhora cognitiva observada nos estudos anteriormente publicados. Para que seja possível obter resultados positivos, são necessários protocolos de tratamento longos, intensivos (MCGURK et al., 2007; OBERHOLZER; MURI, 2019; WYKES et al., 2011) e com numerosas

sessões de terapia (BERGQUIST et al., 2009), podendo ser necessária uma duração entre três e seis meses (CHEN et al., 1997; GRYNYSZAN et al., 2011).

Como parte do tratamento não-farmacológico, o TC computadorizado através de *softwares* de realidade virtual (RV) tem sido destacado em ensaios clínicos por estar relacionado com os benefícios supracitados (FERNANI et al., 2013; YANOVICH; RONEN, 2015) ao mesmo tempo em que agrega maior engajamento no tratamento e, portanto, maior adesão (BURDEA et al., 2003; LOHSE et al., 2013; Luca et al., 2014; SHIH et al., 2010). Autores de ensaios com indivíduos com TCE relatam que o TC tradicional é repetitivo, podendo ocasionar negligência dos exercícios necessários para a recuperação cognitiva (BURDEA et al., 2003) e impactar o sucesso da reabilitação (MACLEAN et al., 2002) devido a redução da adesão, a qual é considerada uma das maiores barreiras na reabilitação cognitiva, incluindo em indivíduos com TCE (BURDEA et al., 2003; SHIH et al., 2010).

É importante considerar também que os *softwares* utilizados no TC por RV tornam possível a obtenção de registros automáticos de dados durante o treino, o que melhora o acompanhamento da progressão do desempenho (HURKMANS et al., 2010), compreensão de fatores que afetam a recuperação e o desenvolvimento de estratégias para manter e/ou melhorar a funcionalidade dos indivíduos com déficits cognitivos (POSSEBOM et al., 2016).

Os aspectos citados nos parágrafos anteriores explicam o surgimento de ensaios clínicos com TC por RV em indivíduos com TCE. Estudos demonstraram que o treino por RV é útil para melhorar a função cognitiva geral, especialmente na FE e nos domínios da atenção e memória (ALASHRAM et al., 2019; BERQUIST et al., 2009; BONANNO et al., 2022; CICERONE et al., 2005; CHEN et al., 1997; TAM; MAN, 2004). Bogdanova et al., (2016) afirma através de uma revisão sistemática que existe, portanto, evidência de que esse tipo de TC pode melhorar a atenção e habilidades executivas em indivíduos com TCE, com a necessidade de realização de ensaios clínicos que agreguem maiores informações sobre os resultados desse tipo de treino nessa população.

Apesar do potencial dos tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos tradicionais, as limitações supracitadas foram observadas e fazem com que seja oportuno que ensaios clínicos sejam realizados com objetivo de identificar terapias que possam agregar resultados positivos na cognição de indivíduos com TCE em conjunto com tais tratamentos, ampliando o horizonte de possibilidades terapêuticas para essa população.

Estudos recentes que incentivam a combinação de intervenções como uma opção mais adequada para a reabilitação (AHORSU et al., 2021; ANDREWS et al., 2011; BONANNO et al., 2022; JONES et al., 2017; SACCO et al., 2016a). Atualmente, uma série de estudos são

realizados com reabilitação por meio de tratamentos combinados em diversas áreas da neurologia (DALL'AGNOL; CECHETTI, 2018; LEE et al., 2017; PARK; LEE, 2018) com evidências positivas que sugerem que a combinação de ferramentas terapêuticas pode potencializar efeitos clínicos e possibilitar resultados mais rápidos, efetivos e duradouros (ALASHRAM; PADUA; ANNINO, 2022; AU et al., 2016; HARA et al., 2021; MUSZKAT et al., 2015; NOUSIA et al., 2022). Ambos, potencialização e maior duração dos resultados, são importantes para uma reabilitação eficaz e que favoreça o retorno ao trabalho e atividades de vida diária em menor tempo, reduzindo o impacto dos déficits cognitivos nos indivíduos acometidos pelo TCE.

Outro fator importante para o planejamento e desenvolvimento de uma reabilitação cognitiva eficaz no TCE é que há uma heterogeneidade de lesões cerebrais e, conseqüentemente, de déficits cognitivos decorrentes dos mecanismos do trauma (MOLLAYEVA et al., 2019. SHAPI'I et al., 2014). Indivíduos com déficits cognitivos mais abrangentes podem necessitar de intervenções mais intensivas, prolongadas ou diversificadas, bem como podem apresentar pouca melhora como resultado da reabilitação cognitiva tradicional (MOLLAYEVA et al., 2019). Estudos evidenciam que alguns indivíduos apresentam melhoras ao longo do tempo após o TCE, enquanto outros continuam apresentando déficits cognitivos ao longo do tempo, podendo tais resultados possuírem relação com a heterogeneidade das lesões (MOLLAYEVA et al., 2019). Esses fatores evidenciam a necessidade de identificar estratégias de reabilitação que possam maximizar as respostas individuais aos tratamentos (MINIUSSI et al., 2008; SACCO et al., 2016b) e reduzir os déficits cognitivos ocasionados pelo TCE em menor tempo através de estudos com tais objetivos (AHORSU et al., 2021; BERGQUIST et al., 2009).

Além do TC por RV, outra intervenção que vem sendo abordada para redução de déficits cognitivos em diferentes condições neurológicas e que pode ser facilmente associada com outros tratamentos não-farmacológicos é a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (DUARTE et al., 2018; SHAHEIWOLA et al., 2018). A ETCC anódica é uma intervenção que vem sendo amplamente utilizada para indução de neuroplasticidade e, conseqüentemente, melhora na função cognitiva de indivíduos acometidos por várias condições neurológicas (KANG et al., 2012), incluindo o TCE (SACCO et al., 2016b).

Por meio de uma corrente elétrica fraca (1-2 mA) de fluxo direto e contínuo, a ETCC anódica pode induzir alterações transitórias na atividade neuronal através de facilitação dos disparos de neurônios situados sob a região cortical estimulada (HORVATH et al., 2016; KAMALI et al., 2019). Estudos prévios apontam que a ETCC anódica atua na modulação da

atividade dos canais de sódio e potássio (MCMURTRY, 1965; NITSCHKE et al., 2003; NITSCHKE; PAULUS, 2000; PRIORI, 2003) e, conseqüente alteração na taxa de disparo neuronal que resulta em aumento da excitabilidade cortical (BRUNONI et al., 2012; LANG et al., 2004; NITSCHKE et al., 2008; NITSCHKE; LIEBETANZ; LANG, et al., 2003). Assim, os efeitos de curto prazo da ETCC anódica estão relacionados a estes mecanismos. Já os efeitos de longo-prazo da ETCC anódica parecem estar relacionados com uma mudança na ativação dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e do sistema glutamatérgico para o fortalecimento da conectividade sináptica através de mecanismos similares à plasticidade mediada por potenciação de longo prazo (FRITSCH et al., 2002; NITSCHKE et al., 2004; STAGG; NITSCHKE, 2011; LIEBETANZ et al., 2002). De fato, Liebetanz et al., 2002 demonstraram por meio de abordagem farmacológica que os efeitos da ETCC na mudança de excitabilidade da membrana neuronal são bloqueados com a utilização de antagonistas dos receptores NMDA, indicando que o mecanismo de ação da ETCC está relacionado com a regulação da atividade dos receptores NMDA (KIM et al., 2010; LIEBETANZ et al., 2002).

Para a compreensão dos mecanismos que podem induzir neuroplasticidade por meio da ação da ETCC, estudos em animais têm sido realizados. Islam et al., (1995a,b) e Yu et al., 2018 identificaram um aumento na expressão da proteína quinase C gama e c-fos em neurônios corticais e subcorticais de ratos Sprague–Dawley após sessões de ETCC anódica. Os autores observaram um maior aumento na expressão da proteína nuclear c-fos no lado da lesão cerebral que recebeu a estimulação por ETCC e apontam que essa regulação positiva seria um indicador de aumento na atividade neuronal. Estudos mostram que a c-fos serve como um marcador indireto da atividade neuronal porque é frequentemente expressa quando os neurônios excitados deflagram os potenciais de ação (DAY et al., 2008; MORGAN; CURRAN, 1991). Ainda, Kim e Han (2017) observaram os efeitos da ETCC na restauração da excitabilidade cortical. Os efeitos benéficos dessa técnica também foram observados no estudo de Yoon et al., (2016).

Além disso, o envolvimento da ativação de vias sinalização intracelular pelo Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC) no desenvolvimento de plasticidade em resposta à ETCC aplicada no cérebro de ratos também foi identificado (FRITSCH et al., 2010). O BDNF está normalmente envolvido em plasticidade neuronal atividade-dependente, transmissão sináptica e crescimento de neuritos (LU et al., 2003). O estudo de Kim et al., 2017 também encontrou alterações relevantes de genes relacionados à plasticidade após sessões repetidas de ETCC anódica em ratos.

Os estudos supracitados indicam que a alteração no potencial de membrana neuronal e aumento da excitabilidade induzida pela ETCC anódica está relacionada ao aumento da

ativação dos neurônios, indução de plasticidade neuronal e reorganização neural funcional (VILLAMAR et al., 2012), tornando as redes neuronais mais propensas aos disparos de potenciais de ação (KEESER et al., 2011). Tais resultados puderam ser observados, inclusive, em áreas corticais criticamente envolvidas no desempenho de tarefas cognitivas (DEMIRTAS-TATLIDEDE et al., 2012; SURENDRAKUMAR et al., 2023; VILLAMAR et al., 2012).

Com base em tais resultados, estudos têm sido realizados com aplicação da ETCC anódica para melhora da função cognitiva em humanos. Um estudo de revisão sistemática e metanálise com resultados de oito estudos com ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) em indivíduos saudáveis e com problemas neurológicos foi realizado recentemente (BRUNONI et al., 2014). O resultado deste estudo indicou melhora na memória operacional em ambas as populações. Resultados semelhantes na memória operacional após a aplicação da ETCC anódica sobre o CPF DL têm sido observados em outros estudos com indivíduos saudáveis.

Au et al., (2016) aplicou sessões repetidas de ETCC anódica sobre o CPF DL esquerdo e direito de indivíduos saudáveis em associação ao treino cognitivo e observou resultados positivos com aumento da performance em atividades envolvendo a memória operacional. O mesmo resultado foi observado nos estudos de Fregni et al., (2005), Hussey et al., (2015), Imburgio (2018), Martin et al., (2013) e Teo et al., (2012) que também avaliaram os efeitos da ETCC anódica sobre o CPF DL. Além desses achados, Park et al., (2014) e Ruff et al (2017), sugerem que os resultados positivos na memória operacional parecem ser maiores quando a ETCC anódica é associada ao treino cognitivo. Existem evidências que demonstram ainda que a ETCC anódica sobre o CPF DL esquerdo pode melhorar habilidades de planejamento (DOCKERY et al., 2009), resolução de problema (SARKIS et al., 2014), performance em atividades de tomada de decisão (HILL et al., 2016) em indivíduos saudáveis ou com problemas neurológicos (HARTWIGSEN et al., 2015).

Melhoras clinicamente significantes na memória operacional têm sido observadas também após estimulação com ETCC anódica sobre o CPF DL esquerdo de indivíduos com lesão cerebral devido acidente vascular cerebral (AVC) (ELSNER et al., 2016; JO et al., 2009). Shaker et al., (2018) e Shin et al., (2015) demonstraram significativa melhora na atenção após aplicação de ETCC anódica sobre o CPF DL nessa população. Yan et al., (2020) realizou uma metanálise com base em 15 estudos com ETCC em indivíduos após AVC e observou melhora na cognição e atenção. Este fato é de grande importância, pois traz incentivo para que a ETCC anódica seja aplicada através de estudos científicos em outras populações com problemas neurológicos.

Em indivíduos com TCE, Kang et al., (2012) demonstraram efeitos benéficos da ETCC anódica na atenção medida através de testes de tempo de reação. Ulam et al., (2015) verificou, através de eletroencefalograma e testes neuropsicológicos, o efeito de repetidas sessões de ETCC anódica na atenção, memória operacional, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, memória verbal e visuoespacial em indivíduos com TCE. Esses autores verificaram aumento da excitabilidade cortical após a ETCC anódica, a qual foi relacionada com melhor desempenho nos testes neuropsicológicos. Resultados semelhantes foram encontrados por O'Neil Pirozzi et al., (2016), que aplicaram três sessões de ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo em indivíduos com TCE e observaram um aumento no número de palavras memorizadas após as sessões. Shanmugalingam et al., (2021) sugerem efeitos positivos da ETCC na função executiva, atenção e memória operacional de indivíduos com TCE. Estes resultados são particularmente importantes, pois trazem evidência científica preliminar para que novos estudos sejam realizados com a aplicação da ETCC anódica em indivíduos com TCE (BONANNO et al., 2022).

Recentemente, estudos incluindo a combinação da ETCC associada com TC têm demonstrado melhora no desempenho cognitivo (JONES et al., 2017). Quando a ETCC é aplicada sobre o CPFDL há uma melhora na atenção, memória operacional (FREGNI et al., 2005), planejamento e aprendizado verbal (DOCKERY et al., 2009; ELMER et al., 2009) em indivíduos saudáveis (LOOI et al., 2016), após acidente vascular cerebral (KANG et al., 2009; SHAKER et al., 2018) e após TCE (MINIUSSI et al., 2008; MULQUINEY et al., 2011; VILLAMAR et al., 2012). Os efeitos na cognição foram maiores quando a ETCC foi associada ao TC quando comparada a ETCC isolada (ANDREWS et al., 2011), culminando em respostas benéficas adicionais na função cognitiva (PARK et al., 2013), incluindo de indivíduos com TCE (SACCO et al., 2016b). O estudo de SACCO et al., 2016 avaliou a atenção dividida nessa população após ETCC anódica associada ao TC computacional e observou uma melhora estatisticamente significativa após as intervenções e melhor desempenho em atividades de tempo de reação. Além desses autores, Mattioli et al., (2016) sugerem que a ETCC em CFDL associada ao TC melhorou a atenção e função executiva em indivíduos com esclerose múltipla com uma menor duração de tratamento quando comparada com a intervenção com TC isoladamente. Estes resultados foram confirmados por Simani et al., (2022).

Dessa forma, sugere-se que a combinação da ETCC anódica sobre o CPFDL com TC por RV direcionadas aos déficits de FE, atenção, memória operacional, velocidade de processamento pode ser uma aplicação particularmente útil para o favorecimento da recuperação cognitiva após TCE (ZANINOTTO et al., 2019). Considera-se que a combinação

do TC com ETCC anódica, como indicado em estudos anteriores (PARK et al., 2014; RUF et al., 2017; SHAKER et al., 2018; SHIN et al., 2015), possa intensificar ou acelerar as melhoras de aspectos cognitivos, sobretudo da FE, memória operacional e atenção de indivíduos com TCE, pois tanto o TC quanto a ETCC podem afetar a neuroplasticidade (CHEN; EPSTEIN; STERN, 2010; NITSCHKE et al., 2004; SACCO et al., 2016a; STAGG; NITSCHKE, 2011).

Nesse âmbito, com a ETCC associada ao TC por RV pode ser possível treinar funções cognitivas específicas e reduzir os déficits de memória, atenção, capacidade de resolver problemas, entre outros (AHORSU et al., 2021; ALASHRAM; PADUA; ANNINO, 2022; DE LUCA; CALABRÒ; BRAMANTI, 2016; HARA et al., 2021; NOUSIA et al., 2022). No entanto, não existem estudos suficientes com qualidade metodológica adequada sobre o efeito da ETCC anódica associada ao TC em indivíduos com TCE, gerando uma lacuna no conhecimento científico sobre essas intervenções e sobre o benefício de terapias combinadas (AHORSU et al., 2021; ALASHRAM; PADUA; ANNINO, 2022; HARA et al., 2021; NOUSIA et al., 2022). Uma revisão sistemática realizada em 2021 incluiu apenas três estudos com ETCC em indivíduos com TCE e evidenciou a necessidade de novos estudos para confirmação dos resultados preliminares encontrados. A carência de estudos também é observada através do número de publicações realizadas entre 2020 e 2023. Apenas dois novos estudos foram publicados abordando a aplicação da ETCC em indivíduos com TCE com objetivo de melhorar a memória operacional (MOTES et al., 2020; RUSHBY et al., 2021).

Considerando as deliberações apresentadas e a necessidade de estudos que melhorem a função cognitiva e qualidade de vida de pessoas com TCE, este ensaio clínico crossover randomizado, duplo-cego e placebo-controlado tem o objetivo geral de avaliar o efeito da terapia combinada de ETCC anódica e TC por RV em componentes da função executiva, atenção e memória operacional em indivíduos com TCE.

2 HIPÓTESE

Este ensaio clínico avalia a hipótese de que a ETCC anódica associada ao TC por RV promove melhora na função executiva, atenção e memória operacional em indivíduos com TCE quando comparada à ETCC placebo associada ao TC por RV.

3 OBJETIVOS

Investigar o efeito da ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL associada ao TC por RV em componentes da função executiva, atenção e memória operacional em indivíduos com TCE.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

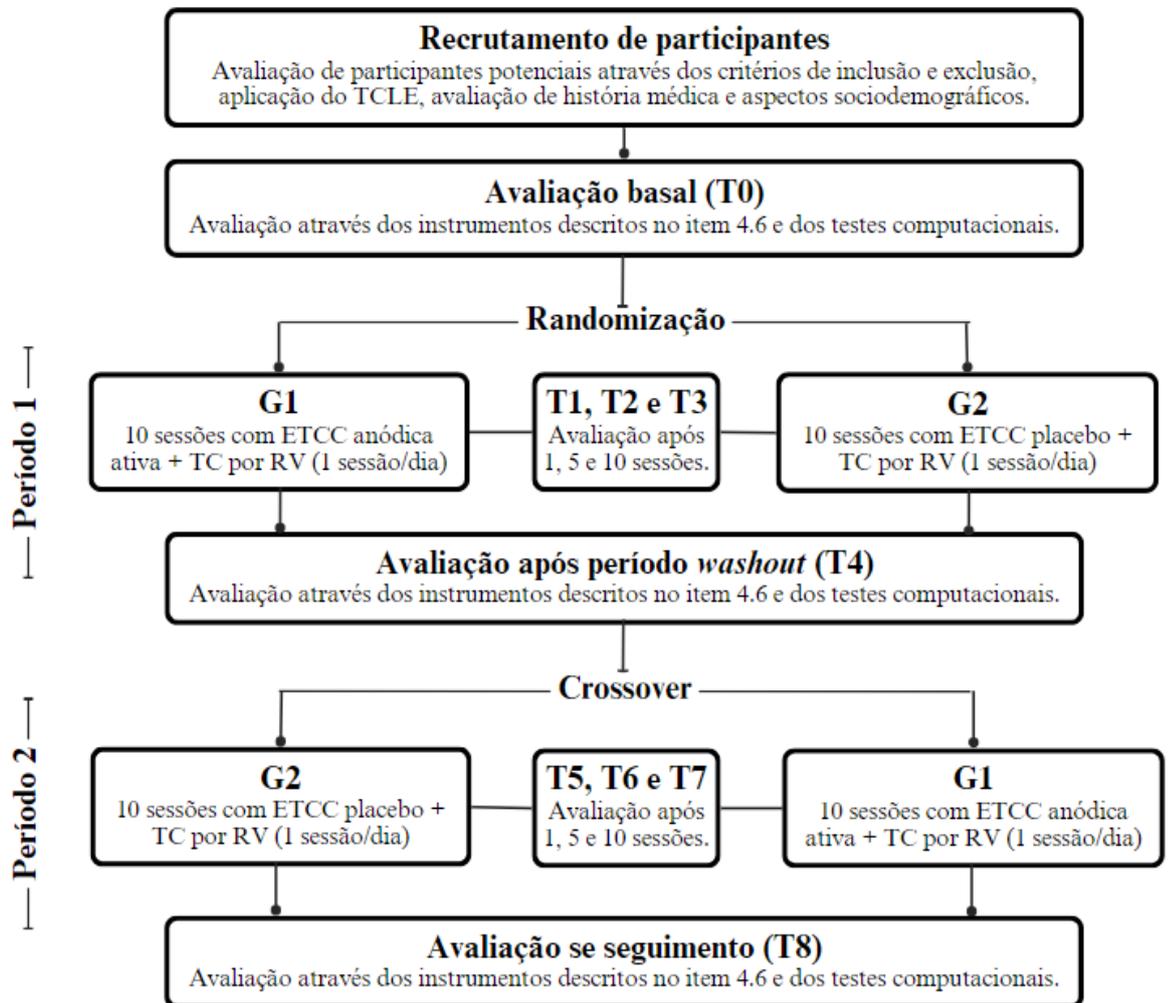
- Avaliar a FE, atenção, memória operacional, velocidade de processamento e planejamento dos indivíduos com TCE incluídos no ensaio clínico;
- Avaliar alterações de curto e longo prazo na FE, atenção, memória operacional, velocidade de processamento e planejamento em resposta à ETCC anódica ativa e placebo associada ao TC por RV;
- Avaliar alterações nos níveis de depressão e humor e investigar potenciais interferências no desempenho em atividades que requerem FE, atenção e memória operacional;
- Avaliar os níveis de depressão, humor e de qualidade de vida basais e em resposta à ETCC anódica ativa ou placebo associada ao TC por RV;
- Avaliar o efeito do número de sessões de ETCC anódica ativa ou placebo associada ao TC por RV nas variáveis Genius e Labirinto;
- Analisar a existência de efeitos adversos em resposta à ETCC anódica.
- Avaliar o número de sessões necessárias para obter efeito da ETCC através da variável Genius e Labirinto.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Este ensaio clínico crossover, randomizado, duplo-cego, placebo controlado foi registrado no *Clinicaltrials.gov* (NCT03382626). O delineamento do ensaio clínico está resumido na Figura 1, em concordância com *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (MOHER et al., 2012).

Figura 1 – Delineamento das fases do ensaio clínico.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, TC por RV – Treino cognitivo por realidade virtual.

Nota: As avaliações em T1, T2, T5 e T6 foram realizadas apenas com testes computacionais.

Com base na Figura 1 é possível observar que os participantes do ensaio clínico foram distribuídos aleatoriamente para um grupo inicial de intervenção com ETCC anódica associada

ao TC por RV, podendo a ETCC anódica ser ativa ou placebo, e após um período de um mês (período *washout*) realocados para um novo grupo de intervenção com ETCC anódica associada ao TC por RV, totalizando 20 sessões de intervenção ao final do ensaio clínico.

Para fins de padronização da nomenclatura utilizada neste ensaio clínico, convencionou-se o uso do termo G1 para aplicação de 10 sessões consecutivas de ETCC anódica ativa + TC por RV e G2 para 10 sessões consecutivas de ETCC placebo + TC por RV. Da mesma forma, o período 1 do estudo compreende o momento da aplicação inicial de dez sessões consecutivas (uma sessão por dia, exceto finais de semana) de ETCC anódica ativa + TC por RV (G1) ou ETCC placebo + TC por RV (G2) até o período *washout*. Já o período 2 do ensaio clínico inicia-se com a redistribuição dos participantes para as novas 10 sessões no G1 ou G2. É importante observar que a nomenclatura G1 e G2 e período 1 e 2 foram instituídas para ressaltar que os participantes receberam intervenções diferentes em momentos distintos do ensaio clínico e que houve um intervalo entre essas ocorrências. No entanto, os participantes que foram alocados no período 1 para o G1 obrigatoriamente foram alocados para o G2 no período 2, formando a sequência G1-G2. O contrário ocorreu para os participantes que foram alocados no período 1 para o grupo G2, formando a sequência G2-G1.

4.1.1 Randomização

Os participantes de pesquisa selecionados para a amostra foram alocados aleatoriamente no Grupo 1 (ETCC anódica ativa + TC por RV – G1) ou Grupo 2 (ETCC placebo + TC por RV – G2), com razão de alocação de 1:1, gerada através de permutações aleatórias em programa de processo estocástico, usando o pacote R (*R Foundation for Statistical Computing*) (R CORE TEAM, 2017).

A randomização foi realizada por um pesquisador independente, o qual participou exclusivamente da etapa de randomização aos grupos. Os grupos e participantes foram codificados para evitar a identificação. Para randomização os participantes foram estratificados por sexo, idade e pontuação no Miniexame do Estado Mental (MEEM) para garantia de uma distribuição uniforme entre os dois grupos de intervenção.

Após a alocação aleatória, foram utilizados códigos digitais pré-programados que correspondiam ao grupo ao qual o participante foi alocado (G1 ou G2) em cada período do ensaio clínico. Estes códigos foram entregues para pesquisadora principal apenas na data da primeira intervenção de cada participante para um dado período do ensaio clínico.

4.1.2 Cegamento

Foram realizados procedimentos específicos para garantia de cegamento dos participantes, pesquisadora intervencionista e avaliadores durante o ensaio clínico. O cegamento da pesquisadora foi realizado através do uso do módulo de cegamento do equipamento de ETCC, o qual determina códigos digitais pré-programados para serem inseridos no equipamento de ETCC e que configuram o tipo de estimulação a ser realizada (i.e., anódica ativa ou placebo). Sendo assim, a pesquisadora intervencionista não tinha conhecimento da alocação dos participantes.

Para evitar viés nos resultados do ensaio clínico, um pesquisador independente foi responsável por criar a lista de códigos atribuídos para cada grupo e por realizar a randomização. A informação sobre a que grupo pertence cada código digital pré-programado e de grupo foi mantida em sigilo até a etapa de análise dos dados finais.

Para a ETCC placebo, o equipamento foi configurado por pesquisadores independentes para simulação do modo ativo desta intervenção. A interrupção realizada automaticamente pelo equipamento de ETCC ocorria mediante o modo de operação ativado pelo código digital pré-programado. O monitor do equipamento foi configurado para continuar indicando a impedância e o tempo de intervenção da mesma forma em ambos os modos de operação (i.e., ativo e placebo), evitando que a interrupção do estímulo fosse identificada pela pesquisadora ou participante do ensaio clínico. Com relação ao TC por RV, ambos os grupos recebem tratamentos idênticos durante a duração da ETCC.

4.1.3 Ocultação de alocação

Para o processo de ocultação da alocação, a lista de códigos digitais pré-programados foi colocada em pasta digital com senha e arquivos individuais também com senha, nomeados com o código do participante no ensaio clínico. Os códigos foram enviados para pesquisadora intervencionista apenas na ocasião da primeira intervenção de cada indivíduo em cada período do ensaio clínico.

4.1.4 Período de Washout

Com o objetivo de evitar que os possíveis efeitos do primeiro grupo de sessões de ETCC anódica ativa (período 1) interferissem no segundo grupo de sessões (período 2) foi configurado

um período *washout* de um mês entre as realocações aos grupos de intervenção, com base em literatura científica. Estudos em indivíduos com TCE que utilizaram períodos de *washout* entre 48 horas e uma semana (ZANINOTTO et al., 2019).

4.1.5 Período de Seguimento

Com objetivo de avaliar os efeitos em longo prazo (i.e., efeitos que se prolongam por um período superior a uma única sessão de ETCC anódica) foi adotado um período seguimento de três meses entre a última sessão de ETCC ativa ou placebo do período 2 do ensaio clínico e a avaliação clínica subsequente dentro do protocolo.

4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO

Foram recrutados e avaliados indivíduos com TCE grave, em estágio crônico, do sexo feminino ou masculino acompanhados pelo serviço de emergência da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas (Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós TCE - ARCO).

4.3 AMOSTRA

A amostragem não probabilística consecutiva foi utilizada, considerando a população de pacientes com TCE acompanhados e atendidos conforme item 4.2. Os participantes foram selecionados a partir de critérios pré-definidos do item 4.4.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o software *G Power* (versão 3.1.5) (FAUL et al., 2007), onde assumimos valor de *alfa* (probabilidade de erro tipo 1) de 5%, valor *beta* (probabilidade de erro tipo 2) de 20%, e, assim, um poder de teste de 80% e tamanho de efeito de 0.25 (η^2). Para atender a essas condições, o tamanho amostral necessário foi de 24 indivíduos (DODD et al., 2002) atribuídos à ETCC ativa + RV (G1) ou ETCC placebo + RV (G2) no período 1 e 2 do ensaio clínico.

A amostra formada pelos indivíduos que preencheram os critérios básicos de elegibilidade desse ensaio clínico foi avaliada para identificação de participantes potenciais. Os participantes potenciais foram convidados para uma visita agendada ao ARCO para discussão de informações do ensaio clínico e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE). Após isto, os participantes foram codificados, avaliados detalhadamente quanto aos critérios de inclusão e exclusão através do Questionário Sociodemográfico e Neurológico (QSDN) (APÊNDICE A) (descrito no item 4.6) e através da avaliação clínica pelos instrumentos de coleta de dados pertencentes ao ensaio clínico para então serem atribuídos aleatoriamente aos grupos.

O tamanho amostral alcançado nesse ensaio clínico está descrito no item 8, contando com 18 participantes. Para verificação do poder obtido com o número de participantes recrutados, foi realizado o cálculo *post hoc* confirmatório pelo *G Power* (versão 3.1.9.4) com as mesmas especificações utilizadas no cálculo que antecedeu a coleta de dados, conforme descrito acima, mas considerando um modelo de regressão para o cálculo. Observou-se no cálculo *post hoc* que, com uma amostra de 18 participantes e poder de 80%, seria possível identificar efeitos estatisticamente significativos entre os grupos para os valores de tamanho de efeito iguais ou superiores a 0.96 (menor tamanho de efeito para um $p < 0.05$ observado no estudo).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: (1) Indivíduos que aceitaram participar do ensaio clínico através da concordância com TCLE e que apresentassem representantes legais/familiares; (2) sexo feminino ou masculino, (3) idade entre 18-60 anos, (4) diagnóstico de TCE, (5) estágio crônico do trauma (≥ 12 meses), (6) déficit de memória operacional, atenção e de função executiva, (7) trauma grave (Glasgow ≤ 8 ou tempo de perda de consciência > 24 horas e amnésia pós-traumática ≥ 7 dias) (TEASDALE; JENNETT, 1974; CONCUSSION/mTBI WORKING GROUP, 2009; BLENNOW et al., 2016) e (8) ponto de corte de 13 (indivíduos sem escolaridade), 18 (baixa e média escolaridade) e 26 (alta escolaridade) no MEEM (BERTOLUCCI et al., 1994).

Os critérios de exclusão utilizados foram os que se seguem: indivíduos com incapacidade grave para compreensão ou realização das atividades propostas no ensaio clínico (exemplo: déficit físico em membros superiores, falta de colaboração, afasia, acúsia, amaurose), com defeitos cranianos médios ou extensos que impossibilitam a aplicação do ETCC (DATTA; BIKSON; FREGNI, 2010), prótese craniana em titânio ou extensa situada no CPFDL esquerdo, dispositivos metálicos implantados no cérebro, psicoses, histórico recente de alcoolismo ou uso de drogas e outras doenças neurológicas que pudessem afetar as variáveis coletadas no estudo (Parkinson, Alzheimer, Acidente vascular encefálico, entre outros).

4.5 CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

Os participantes foram descontinuados do ensaio clínico em caso de não comparecimento em mais de uma sessão de intervenção; complicações de saúde não decorrentes da intervenção utilizada, mas que representassem risco para continuação no ensaio clínico; eventos adversos graves; ou alterações após T0 na terapia concomitante farmacológica ou não farmacológica identificada nas avaliações basais.

Para aumentar a aderência ao estudo e, portanto, reduzir a taxa de *dropout*, foi configurado um sistema de alerta por lembretes sobre as datas das intervenções via mensagens de texto.

4.6 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Com o objetivo de avaliar a elegibilidade e caracterizar a amostra do ensaio clínico, foram utilizados os seguintes instrumentos: QSDN (construído com base no *Common Data Elements for TBI*) (APÊNDICE A) e MEEM.

Para coleta de dados cognitivos referentes à função executiva, atenção, memória operacional e velocidade de processamento foram utilizados os seguintes instrumentos: testes Dígitos Ordem Direta (DOD), Dígitos Ordem Inversa (DOI), Sequência Números-Letras (SNL), Aritmética (AR) e Códigos (COD) da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – terceira edição (WAIS-III) e cálculo do Índice de Memória Operacional (IMO); Teste *Stroop* de Cores e Palavras, versão Victória (TSCP); e Teste de Trilhas A (TTA) e B (TTB).

Para avaliação de aspectos relacionados ao humor, depressão e qualidade de vida foram aplicados a Escala de Humor de Brunel (BRUMS), Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) e *Quality of Life After Brain Injury* (QOLIBRI), respectivamente.

Para avaliação de eventos adversos foi utilizado diariamente um questionário estruturado, dirigido e autorreferido (QEA) (APÊNDICE B) após a cada sessão de intervenção.

Além disso, os softwares de reabilitação para TC por RV também captavam o desempenho diário de cada indivíduo durante as tarefas em cada uma das sessões através do *Timing Coincident*, Tempo de Reação, Genius e Labirinto (CORRÊA et al., 2005; CROSETTA et al., 2014; SANTOS et al., 2003).

Todos os testes supracitados foram aplicados por um pesquisador avaliador treinado e corrigidos por um auxiliar de pesquisa, especializado em Neuropsicologia.

Com fins de controlar possíveis variáveis de confusão ao longo do ensaio clínico foram coletados dados sobre o tipo de terapia farmacológica e demais terapias cognitivas que os participantes estivessem realizando em T0 e ao longo do presente ensaio clínico.

4.6.1 Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)

A escala WAIS-III é um instrumento composto por quatorze testes para avaliação clínica da capacidade intelectual de adultos entre 16 e 89 anos (WECHSLER, 2004). A WAIS-III é amplamente utilizada, apresenta boas propriedades psicométricas (WECHSLER, 2004) e tem sido aplicada em vários estudos, incluindo amostras de indivíduos com TCE (TAYLOR; HEATON, 2001; HAWKINS, 2010).

A WAIS-III apresenta dados normativos para população brasileira (WECHSLER, 2004). A partir dessa escala é possível gerar escores brutos para cada teste, formular escores ponderados; calcular os Índices de Compreensão Verbal, de Organização Perceptual, de Memória Operacional e de Velocidade de Processamento; e calcular os coeficientes de Inteligência Verbal, de Execução e Total (WECHSLER, 2004).

Dentre os testes incluídos na WAIS-III estão: Informação, DOD, DOI, Vocabulário, AR, Compreensão, Semelhanças, SNL, Completar Figuras, Cubos, Armar Objetos, COD, Procurar Símbolos, Raciocínio Matricial e Arranjo de Figuras (WECHSLER, 2004), sendo o DOD, DOI, SNL e AR utilizados para cálculo do IMO. O teste COD foi utilizado visando adequação aos objetivos delineados previamente para este ensaio clínico.

4.6.2 Dígitos, Aritmética, Sequência Número-Letras e Índice de Memória Operacional

O teste Dígitos (DD) é composto por duas tarefas, uma na Ordem Direta (DOD) e outra na Ordem Inversa (DOI) que são aplicadas de forma independente (WECHSLER, 2004). Em cada tarefa, são ditas sequências de números para que o examinado as repita em DOD ou DOI (WECHSLER, 2004). A pontuação máxima para a DOD é de 16 pontos e para a DOI é de 14 pontos, contribuindo para um escore máximo total de 30 pontos (WECHSLER, 2004).

A DOD avalia a memória imediata e a DOI é uma medida de memória operacional, também chamada de memória operacional (GROTH-MARTAN, 2003). A atenção está envolvida em ambas as tarefas (GROTH-MARTAN, 2003). Portanto, pontuações baixas, principalmente na DOI, estão relacionadas com problemas atenção e memória operacional para

resolução de tarefas mentais mais complexas (CAYSSIALS; PEREZ; URIEL, 2002; WECHSLER, 2004).

Para interpretação dos resultados encontrados no teste pode ser utilizada a normatização para população brasileira contida na WAIS III, a qual apresenta tabelas para conversão dos escores brutos encontrados nos testes em escores ponderados pela idade do examinado (WECHSLER, 2004) e percentil associado.

Como o DOD e DOI requerem processamentos cognitivos distintos (TULSKY et al., 2003), nesse ensaio clínico também foram observadas as pontuações isoladas de cada tarefa. Para interpretação clínica dos escores individuais, o estudo de Zimmerman et al., (2015) que traz dados de pontuações médias de acordo com a idade e nível de escolaridade da população brasileira foi utilizado.

O teste SNL consiste em uma combinação de números e letras que é dita ao examinado, solicitando a repetição dos números em ordem crescente e, em seguida, das letras em ordem alfabética (WECHSLER, 2004). A pontuação máxima é de 21 pontos. Uma pontuação alta no SNL indica bom funcionamento da atenção e memória operacional (GROTH-MARTAN, 2003; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

O teste AR consiste em uma série de problemas aritméticos que devem ser resolvidos mentalmente (WECHSLER, 2004), contendo 20 itens e pontuação máxima de 22 pontos (WECHSLER, 2004). Através dos itens é possível verificar a capacidade computacional, atenção, raciocínio e memória operacional (KAUFMAN; KAUFMAN, 2001; STRAUSS; SHERMAN e SPREEN, 2006). Sendo assim, baixos escores nesse teste indicam problemas em tais aspectos. Tanto para o SNL quanto para o teste AR, a interpretação dos resultados utilizou como base os dados para população brasileira da WAIS III e respectivos percentis.

Com relação ao IMO, a pontuação é formada pela soma das pontuações ponderadas obtidas nos testes DOD, DOI, SNL e AR (WECHSLER, 2004). As pontuações brutas encontradas nesses testes são transformadas em ponderações com base nas tabelas normativas fornecidas pelo manual da WAIS III (WECHSLER, 2004). A obtenção do IMO permite também a observação do percentil no qual os indivíduos estão localizados. Quanto menor o IMO, maior o comprometimento na memória operacional (WECHSER, 2004). Os dados encontrados foram interpretados de acordo com a normatização para população brasileira contida na WAIS III.

4.6.3 Códigos (COD)

O COD é um teste da WAIS III para mensuração da velocidade de processamento, flexibilidade mental, atenção seletiva e sustentada (CAYSSIALS; PEREZ; URIEL, 2002; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). No teste, o examinado deve observar um crivo de símbolos e números, onde cada número está relacionado a um símbolo e, então, preencher uma chave de números com os símbolos correspondentes em um tempo limite de 120 segundos (WECHSLER, 2004). A pontuação máxima é de 133 pontos, onde maiores pontuações representam uma melhor condição para os componentes supracitados (WECHSLER, 2004). As pontuações brutas atingidas foram transformadas em ponderadas conforme os dados normatizados para população brasileira (WECHSLER, 2004) que constam na WAIS III, sendo também possível indicar o percentil (WECHSLER, 2004).

4.6.4 Teste Stroop de Cores e Palavras – versão Victória (TSCP)

Esse teste é composto por três cartões contendo 24 itens em cada. O cartão 1 contém 24 retângulos impressos na cor azul, verde, vermelho ou amarelo; o cartão 2 contém 24 palavras comuns impressas na cor azul, verde, vermelho ou amarelo; e o cartão 3 contém nomes de cores impressos em cores que não correspondem ao que está escrito (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). Ao examinado é solicitada a leitura de cada um dos cartões na maior velocidade possível. Nos cartões 2 e 3 é solicitado que o examinado diga o nome da cor que está impressa, inibindo a leitura automática das palavras escritas (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Esse teste mensura a atenção seletiva, flexibilidade mental e capacidade de inibição, sendo esta última avaliada através do cartão 3 (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). A pontuação é obtida através do registro do tempo em segundos para completar cada cartão e do número de erros. O cálculo do tempo extra necessário para completar a leitura do cartão 3 expressa o efeito de interferência na tarefa e é obtido através da subtração do tempo para conclusão do cartão 3 menos o tempo do cartão 1 (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

O TSCP é um instrumento amplamente utilizado na prática clínica e em pesquisas (CAMPANHOLO et al., 2014) por possuir sensibilidade para lesões no lobo frontal e suas conexões (LEZAK et al., 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). No Brasil, estudos foram publicados com a utilização do *Stroop* para normatização em indivíduos com idade entre 18 e 70 anos (CAMPANHOLO et al., 2014) e indivíduos entre 19 e 75 anos (ZIMMERMANN et al., 2015). A comparação dos escores obtidos dos participantes foram comparados com dados normativos para população brasileira apresentados no estudo de Campanholo et al. (2014).

4.6.5 Teste de Trilhas (TTA e TTB)

É um dos testes cognitivos mais usados na avaliação neuropsicológica (RABIN; BARR; BURTON, 2005) e em pesquisas nacionais (CAMPANHOLO et al., 2014; FONSECA et al., 2012; HAMDAN; HANDAM, 2009; MOTA et al., 2008; ZIMMERMANN et al., 2017). Esse teste é formado por duas partes, onde a parte A (TTA) requer que o examinado interligue números em sequência crescente e na parte B (TTB) é necessário interligar números em ordem crescente e letras em ordem alfabética (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). A pontuação é dada através da medida do tempo, em segundos, para completar a parte A e B do teste (LEZAK, 2004). A demanda cognitiva de cada uma das partes é diferente, de modo que o TTB é mais complexo e requer atenção alternada, flexibilidade mental, inibição e FE (MITRUSHINA et al., 2005). O TTA mensura a atenção sustentada e flexibilidade mental (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Por esse motivo, é indicado o uso do cálculo das pontuações derivadas através da diferença de TTB menos TTA (TTB-TTA), o qual representaria o tempo extra advindo da execução da parte B, que é devido à maior demanda cognitiva dessa atividade (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). Através da razão TTB/TTA também é possível observar as diferenças nos desempenhos na parte TTA e TTB, onde uma razão maior que três pode refletir déficits na execução da parte TTB (MITRUSHINA et al., 2005).

Para interpretação das pontuações obtidas dos participantes no TTA e TTB, foram comparadas com os dados para população brasileira apresentados no estudo de Campanholo et al. (2014).

4.6.6 Escala de Humor de Brunel (BRUMS)

A BRUMS permite uma mensuração rápida do estado de humor em adolescentes e adultos (TERRY et al., 1999, 2003a). Esta escala é composta por 24 itens divididos em seis domínios, sendo eles: raiva, confusão mental, depressão, fadiga, tensão e vigor. A pontuação é dada por domínio, nos quais a soma das respostas pode variar de 0 a 16 (TERRY et al., 1999, 2003a). As opções de respostas variam entre 0 (“nada”), 1 (“um pouco”), 2 (“moderadamente”), 3 (“muito”) e 4 (“extremamente”), as quais são escolhidas levando em consideração como o examinado se sente em relação a cada descritor de humor (TERRY et al., 1999, 2003a). Quanto maior a pontuação em um domínio, maior o comprometimento. No entanto, para o domínio do

vigor, é considerado que quanto maior a pontuação, menor o comprometimento (TERRY et al., 1999, 2003a). Conforme representado em estudos anteriores, a BRUMS tem mostrado boa validade e confiabilidade para mensuração de humor (LAN et al., 2012; MIRANDA et al., 2008; TERRY et al., 2003b; VAN WILK et al., 2013). Como o estado de humor pode exercer um papel de variável de confusão na análise dos dados, foi tomada a decisão de seguir aplicação diária deste instrumento.

4.6.7 Inventário de Depressão de Beck II (BDI II)

O BDI II é um dos instrumentos mais usados para avaliação da severidade de sintomas depressivos na prática clínica e em pesquisas por causa da sua capacidade psicométrica (BRANTLEY et al., 2004; HIROE et al., 2005; WANG; GORENSTEIN, 2013). A adaptação do BDI II no Brasil foi realizada por Gorenstein et al. (2011). Estudos com amostras brasileiras de diferentes idades têm sido realizados e têm demonstrado a confiabilidade desse instrumento (ARGIMON et al., 2016; GOMES-OLIVEIRA et al., 2012; GORENSTEIN et al., 1999; PARANHOS et al., 2010).

O BDI II é um instrumento com 21 itens de autorrelato para mensuração da presença e severidade de sintomas depressivos em adolescentes e adultos (BECK et al., 1996). Cada um dos itens apresenta quatro respostas possíveis que variam entre 0 e 3, onde maiores pontuações refletem maior severidade de um determinado sintoma depressivo (BECK et al., 1996). A pontuação máxima é de 63 pontos, onde a avaliação da intensidade dos sintomas se dá nos seguintes pontos de corte: 0–13, mínimo; 14–19, leve; 20–28, moderado; e 29–63, grave (BECK et al., 1996; GORENSTEIN et al., 2011).

4.6.8 Quality of life after Brain Injury (QOLIBRI)

O QOLIBRI é um instrumento com bons padrões psicométricos desenvolvido para mensuração da qualidade de vida, sendo específico para indivíduos que sofreram TCE (VON STEINBUCHER et al., 2010a). A estrutura é formada por 37 itens divididos entre os seguintes domínios: Cognição diária e Autonomia, Relações Sociais, Emoções e Problemas Físicos (VON STEINBUCHER et al., 2010b). Cada domínio recebe uma pontuação percentual onde um total de 100% é um indicativo de melhor qualidade de vida (VON STEINBUCHER et al., 2010b).

A escolha dessa escala foi baseada no entendimento de que um instrumento específico para mensuração da qualidade de vida em indivíduos com TCE forneceria maior fidedignidade

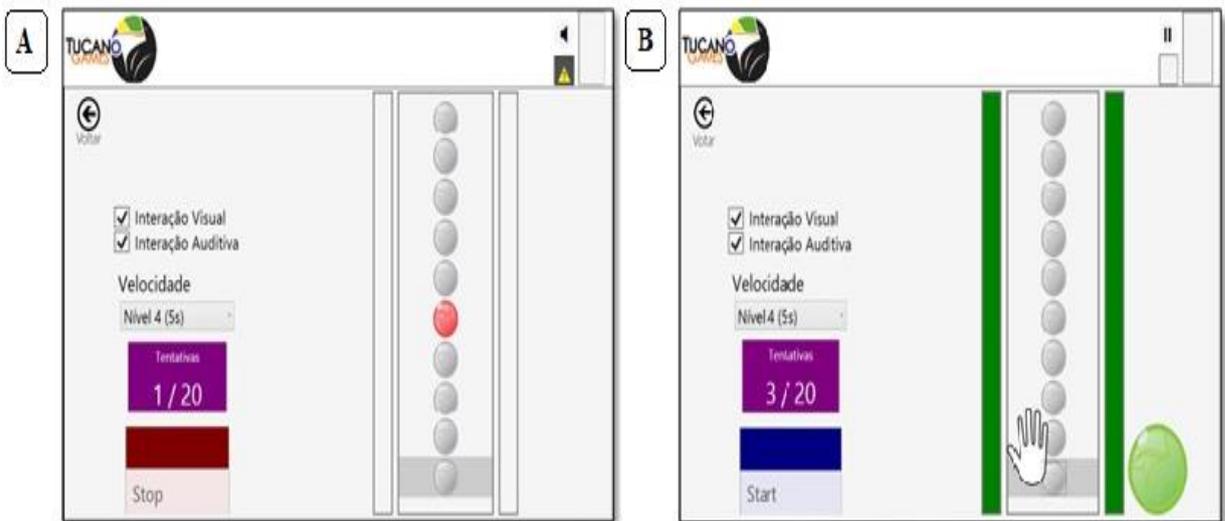
na mensuração desse constructo quando comparada com outros instrumentos gerais de mensuração da qualidade de vida (VON STEINBUCHER et al., 2010a,2010b).

4.6.9 Teste Timing Coincidente

A tarefa de *Timing Coincidente* é definida como a capacidade perceptual-motora para executar uma resposta motora em sincronia com a chegada de um objeto externo, em um determinado ponto (BESLILE, 1963). Trata-se de uma tarefa de interceptação que envolve estratégia, planejamento, atenção e velocidade de processamento para sua execução (FOOKEN et al., 2016).

Para a coleta de dados foi utilizado um *software* desenvolvido pelo Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (EP-USP). Este *software* foi desenvolvido com base no *Bassin Anticipation Timer Model*, utilizado em estudos anteriores (CORRÊA et al., 2005; SANTOS et al., 2003).

Figura 2 – Telas do software de Timing Coincidente demonstrando o feedback de erro e de acerto.



Fonte: *Software Timining Coincident*, 2023.

Nota: A letra A indica a tela do *Timing Coincident* para o *feedback* de erro e a letra B indica a tela do mesmo *software* para o *feedback* de acerto.

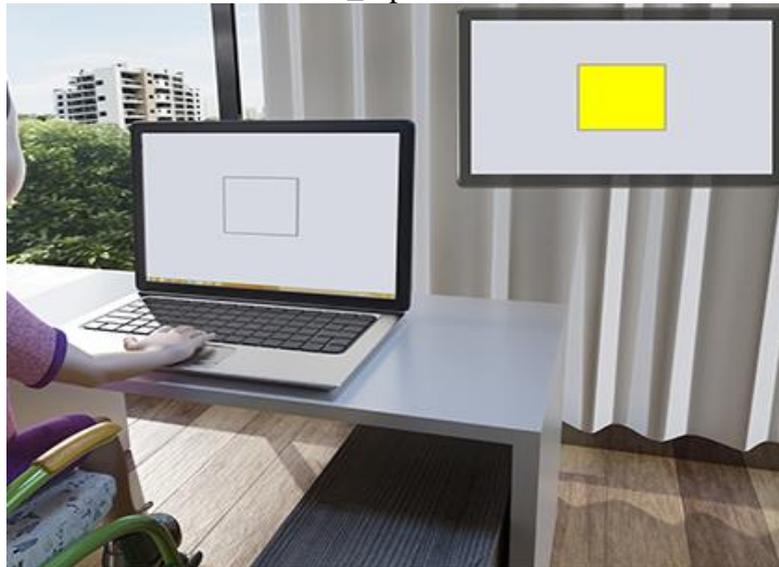
Na tarefa são exibidos na tela do computador 10 círculos em 3D que acendem (luz vermelha) em sequência até atingir o último círculo que é considerado o alvo. O participante deve acionar a tecla de espaço do computador para coincidir com o tempo em que o último círculo estiver aceso (círculo alvo). O participante terá *feedback* imediato de acerto ou erro da tarefa por meio de sons. Caso o participante atrase ou adiante o momento da chegada do círculo,

uma luz vermelha acende ao redor do mesmo – *feedback* de erro. Caso o participante, acerte o alvo, uma luz verde se acenderá – *feedback* de acerto (Figura 2).

4.6.10 Tempo de Reação Simples e Fadiga

O *software* TRT_S, construído e validado por Crocetta et al., (2014) foi utilizado para análise do Tempo de Reação Simples (TRS). O teste consiste no aparecimento de um quadrado amarelo parametrizável no centro do monitor em intervalos de tempo previamente definidos e com variação entre 1,5 a 6,5 ms. O participante deve reagir rapidamente ao estímulo visível na tela, pressionando a barra de espaço do teclado do computador (Figura 3). Nessa atividade foram gravados os segundos que participante apresentou para antecipação ou atraso em resposta ao estímulo. Essa tarefa foi utilizada para verificar atenção e velocidade de processamento central e periférico da informação.

Figura 3 – Simulação da tela do software TRT_S para teste TRS.



Fonte: DA SILVA et al., 2020.

Tempo de reação de fadiga (TRF) que consiste no monitoramento do tempo em que o indivíduo mantém a tecla do computador pressionada durante o período de tempo em que surge uma barra amarela na tela (estímulo) e até o término dessa ação. Abaixo da barra amarela surge uma barra preta para indicar a ação gerada pelo participante. A diferença entre o início da barra amarela e o início da barra preta corresponde ao TRF inicial do participante e a diferença em seu término corresponde ao TRF final. A atenção sustentada é utilizada para execução dessa etapa.

4.6.11 Genius

O *Genius* é um *software* criado em parceria com o grupo de Sistemas da Informação da Escola de Artes, Ciências e Humanidades, EACH-USP. Consiste em um teste cognitivo onde uma sequência de cores é emitida pelo computador para que o indivíduo memorize e repita-as em seguida com o objetivo de reproduzir a sequência correta (Figura 4). O nível de dificuldade aumenta a cada acerto do participante. A atenção e memória operacional são utilizadas para execução dessa atividade.

Figura 4 – Tela do software para tarefa Genius.

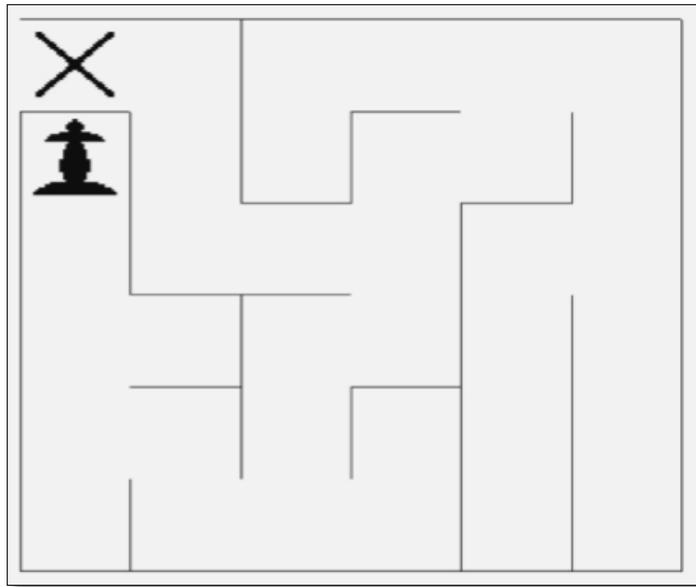


Fonte: *Software Genius*, 2023.

4.6.12 Labirinto

O labirinto é um teste no qual é possível avaliar a FE (SOUZA, 2006) através do planejamento e flexibilidade mental. Atenção e memória operacional também são utilizadas para resolução adequada da tarefa proposta pelo teste. Os labirintos selecionados para o TC por RV foram compostos por uma única entrada e saída em conjunto com apenas um caminho correto possível. O participante era solicitado a percorrer os caminhos do labirinto com os botões do teclado até identificar a saída, identificada por um “X”. Os participantes foram orientados a realizar o percurso do labirinto o mais rápido possível (Figura 5). O tempo em segundos e a quantidade de labirintos resolvidos foram registrados durante o teste.

Figura 5 – Exemplo de Labirinto que utilizado no TC por RV.



Fonte: *Software Labirinto*, 2023.

4.7 PROTOCOLO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E TREINO COGNITIVO POR REALIDADE VIRTUAL

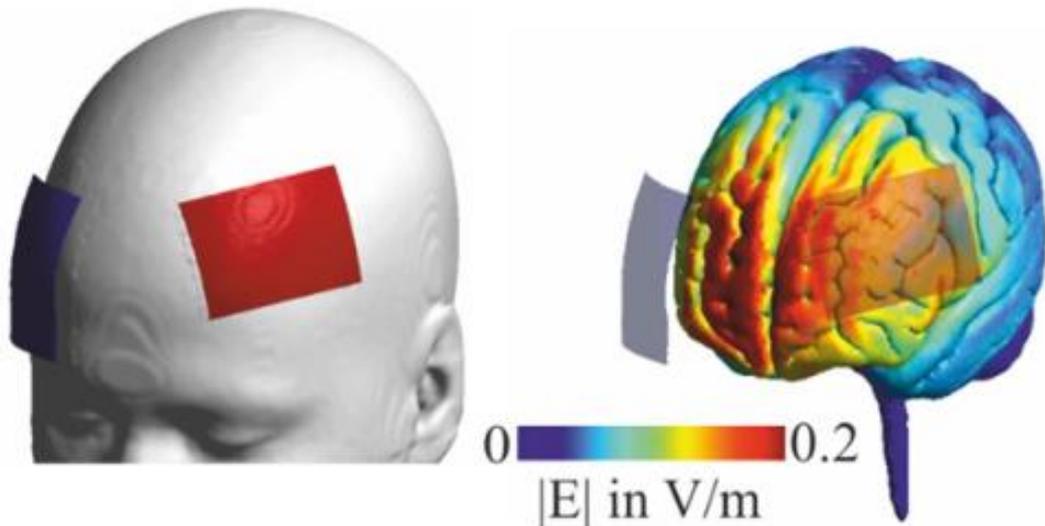
4.7.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

O protocolo com ETCC ativa foi configurado para aplicação do ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo e com o cátodo sobre a região supraorbital contralateral. O sistema 10-20 do Eletroencefalograma (EEG) (área F3) foi demarcado (SACCO et al., 2016b; KANG; KIM; PAIK, 2012) com auxílio do software *Beam F3®* (BEAM et al., 2009; SEIBT et al., 2015) para identificação correta da área correspondente ao CPFDL, uma vez que estudos evidenciaram que tal *software* possui boa capacidade de predição para essa área cerebral (MIR-MOGHTADAEI et al., 2015; SEIBT et al., 2015). A figura 6 extraída do artigo publicado por Mahesan et al., (2023) demonstra a localização dos eletrodos e área de ativação cortical com a configuração descrita acima e utilizada no presente ensaio clínico.

Os parâmetros do protocolo foram determinados de acordo com estudos prévios que mostraram efeitos positivos da ETCC sobre a função cognitiva de indivíduos com déficit cognitivo após TCE (SACCO et al., 2016b; KANG; KIM; PAIK, 2012). Sendo assim, a ETCC anódica ativa com eletrodos entre 25-35 cm², intensidade de 2 mA, densidade de até 0.057 mA/cm² por um período de 20 minutos foi aplicada aos participantes. Essas configurações de

estimulação estão de acordo com os parâmetros de segurança propostos por Poreiz et al., 2007 e Bikson et al., 2016.

Figura 6 – Ilustração da localização dos eletrodos e área de ativação cortical considerando a configuração onde o ânodo foi posicionado sobre o CPFDL e o cátodo sobre região supraorbital contralateral.



Fonte: Mahesan et al., 2023.

Para a ETCC placebo foi utilizada a mesma configuração do procedimento ativo. Dessa forma, ETCC anódica de 2mA foi acionada por 20 segundos em uma rampa crescente de corrente contínua com uma rampa de descida foi realizada na duração da intervenção (i.e., 20 minutos) para permitir o monitoramento da impedância dos eletrodos (BIKSON et al., 2018; GANDIGA et al., 2006). Essa configuração garante que o estímulo elétrico seja interrompido antes de estimular o CPFDL, enquanto as demais características da intervenção são mantidas. Detalhes sobre a aplicação da ETCC placebo estão descritos no item 4.1.2.

4.7.2 Treino Cognitivo por Realidade Virtual

O TC por RV foi realizado em conjunto com a ETCC anódica ativa ou placebo e com duração igual ao da intervenção (i.e., 20 minutos). Essa configuração foi escolhida com base em estudos anteriores que indicaram que podem ser obtidos maiores efeitos quando ambas as técnicas são realizadas ao mesmo tempo (CLARK et al., 2012; HILL et al., 2016). O TC por RV objetiva melhorar a memória operacional, atenção e funções executivas a partir dos

softwares citados nos itens 4.6.9, 4.6.10, 4.6.11, 4.6.12. O protocolo foi configurado de modo que os participantes fossem avaliados individualmente em uma sala equipada com computador, mesa e cadeira, na presença da pesquisadora responsável por fornecer as instruções e registrar os resultados. A cadeira e apoio para os pés foram ajustados de acordo com a altura e necessidades do indivíduo, para que estejam posicionados corretamente durante a realização do TC. Os participantes foram orientados a se posicionarem sentados da maneira que julgassem mais confortável para utilizar a tela do computador, sendo permitido apoio de antebraço e/ou punho na cadeira ou computador para melhor adequação ao participante.

Antes de iniciar o protocolo, os testes do TC foram explicados verbalmente. Após isso, o participante possuía a oportunidade de realizar uma demonstração do funcionamento de cada *software* utilizado no TC por RV para verificar a compreensão das instruções fornecidas pela pesquisadora.

O protocolo de TC por RV foi configurado para execução da seguinte sequência de testes: *Timing Coincidente* (30 repetições), Labirinto (aproximadamente 5 minutos de treino com labirintos de mesma dimensão e caminhos de resolução distintos), Tempo de reação (TRS e TRF com 20 repetições, cada), *Timing Coincidente* (5 repetições + 5 repetições com aumento do nível de velocidade) e *Genius* (aproximadamente 5 minutos de treino com aumento progressivo da dificuldade conforme número de acertos do participante). O tempo de treino estabelecido foi de aproximadamente 20 minutos para que o TC por RV fosse realizado de forma pareada com a ETCC ativa ou placebo.

4.8 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS E ORGANIZAÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO

A coleta de dados basal (i.e., *baseline* – T0) foi realizada como primeiro ponto de mensuração dos participantes do estudo, sendo constituída pela avaliação clínica com os instrumentos citados no item 4.6 e avaliação através do TRS, TRF, *Timing Coincident*, Labirinto e *Genius*. Em seguida, a distribuição aleatória dos participantes com TCE para o G1 ou G2 no período 1 do estudo foi realizada, conforme procedimentos descritos seções anteriores. A Figura 6 foi produzida de acordo com o *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) (CHAN et al., 2012, 2013) para detalhar os procedimentos de coleta de dados.

Novos pontos de mensuração foram realizados imediatamente após a primeira (T1), quinta (T2) e décima sessão (T3) de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período

1 e após o período *washout* (T4). No período 2, novas mensurações foram realizadas também após a primeira (T5), quinta (T6) e décima sessões (T7) de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV. Por fim, os participantes foram avaliados em período de seguimento de três meses (T8) entre a última sessão de intervenção no período 2 e a avaliação clínica subsequente com objetivo de avaliar de efeitos de longo prazo.

Figura 6 – Fluxograma SPIRIT com detalhes do fluxo de procedimento de coleta de dados.

Tempos do estudo	Recrutamento	Períodos do estudo								
		Avaliação basal	Intervenção (Período 1)			<i>Washout</i>	Intervenção (Período 2)			Período de seguimento
	-	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Triagem	X									
Critérios de inclusão e exclusão	X									
TCLE	X									
QSDN	X									
MEEM	X									
Randomização		X								
ETCC ativa + TC por RV (G1)			←————→				←————→			
ETCC placebo + TC por RV (G2)			←————→				←————→			
<i>Crossover</i>						X				
Testes da WAIS III (DOD, DOI, SNL, AR, COD)		X			X	X			X	X
TTA e TTB		X			X	X			X	X
TSCP		X			X	X			X	X
BDI		X			X	X			X	X
QOLIBRI		X			X	X			X	X
BRUMS		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labirinto, Genius, TRS, TRF, Timing Coincident		X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Eventos adversos</i>		←————→								

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, QSDN – Questionário Sociodemográfico e Neurológico, MEEM – Mini Exame do Estado Mental, G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, TC por RV – Treino cognitivo por realidade virtual, WAIS III – Escala de Inteligência de Weschler III, DOD – Dígitos Ordem Direta, DOI – Dígitos Ordem Indireta, SNL – Sequência de Números e Letras, AR – Aritmética, COD – Códigos, TTA – Teste de Trilhas A, TTB – Teste de Trilhas B, TSCP – Teste *Stroop* de Cores e Palavras, BDI – Questionário de Depressão de Beck – QOLIBRI - *Quality of life after Brain Injury*, BRUMS - Escala de Humor de Brunel, TRS – Tempo de Reação Simples, TRF – Tempo de Reação Fadiga, T0 – Avaliação basal, T1 – Avaliação após 1 sessão do período 1, T2 - Avaliação após 5 sessões do período 1, T3 - Avaliação após 10 sessões do período 1, T4 – Avaliação após período *washout*, T5 - Avaliação após 1 sessão do período 2, T6 - Avaliação após 5 sessões do período 2, T7 - Avaliação após 10 sessões do período 2, T8 – Avaliação no período de seguimento do estudo.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA E INFERENCIAL

A análise estatística foi realizada no software R versão 4.2.3. Valores p abaixo de 5% (i.e., $p \leq 0.05$) foram considerados estatisticamente significativos. Médias e desvios padrão foram utilizados para descrever as características da amostra nas medições do início do ensaio clínico (T0) e em cada um dos demais pontos de mensurações (T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7 e T8). As características iniciais dos dois grupos foram comparadas utilizando o teste de soma de postos de Wilcoxon. A escolha deste teste estatístico considerou, além do tamanho da amostra, a natureza das variáveis, que são, em sua maioria, discretas e provenientes de escalas estritamente positivas.

Para quantificar o efeito da ETCC ativa ou placebo associada ao TC por RV sobre os desfechos coletados (descritos no item 4.6), foram utilizados modelos de regressão linear mista, com efeito aleatório para cada indivíduo. O efeito aleatório acomoda a correlação entre medidas do mesmo indivíduo realizadas em diferentes momentos do ensaio clínico. A escolha deste método levou em consideração a natureza das variáveis, que se distanciam da distribuição normal (i.e., gaussiana) (SCHIELZETH et al., 2020).

Os fatores utilizados no modelo foram intervenção, período, tempo e efeito *carryover* (i.e., efeito de uma intervenção experimental prévia que pode durar tempo suficiente para ser transferido para a próxima intervenção a ser realizada) (CURTIN; ELBOURNE; ALTMAN, 2002). Para verificar a significância da interação, foram ajustados modelos com todos os fatores e suas interações, sendo eles: intervenção (ETCC anódica ativa + TC por RV – G1 ou ETCC placebo + TC por RV – G2), período (Período 1: T3 e T4, Período 2: T7 e T8) e tempo (1 na décima sessão do tratamento, 2 no T4 e T7 e 4 no T8, de modo a manter a proporcionalidade das mensurações do ensaio). Após verificada a ausência de interações significativas nestes modelos (Apêndice C), e visando a parcimônia na especificação da análise, foram ajustados modelos sem as interações, mas com fatores intervenção, período, tempo e efeito *carryover* advindo do G1 no período 1, o qual assume valor de 1 no período 2 do ensaio para os indivíduos que receberam a intervenção inicial com ETCC anódica ativa + TC por RV.

Para cada fator destes modelos, foi calculado o índice d de Cohen como medida de tamanho de efeito. Para cada termo destes modelos, foi calculado o índice d de Cohen como medida de tamanho de efeito. Este índice é o mais utilizado para reportar diferenças entre

grupos em delineamentos balanceados, quando as variáveis resposta são numéricas (DURLAK, 2002).

A qualidade dos modelos postulados para este ensaio clínico foi comparada através do Critério de Informação Akaike (CIA), um estimador de predição de erro de um modelo (CAVANAUGH; NEATH, 2019). É esperado que o modelo com menor CIA tenha uma qualidade superior. Com isso, para cada uma das variáveis avaliadas nesse estudo foi realizada análise do CIA para o modelo estatístico e escolhido o de menor valor de CIA.

Para cada variável dependente coletada no ensaio clínico, foi considerada a diferença de T0 em cada momento de mensuração subsequente (T3: após 10 sessões no período 1, T4: 1 mês após T3, T7: após 10 sessões do período 2, e T8: 3 meses após T7) no modelo de regressão.

Os desfechos relacionados às ferramentas Labirinto, Genius, TRS, TRF e *Timing Coincident* foram coletados adicionalmente ao longo das sessões de intervenção para os momentos de mensuração T1, T2, T5 e T6 (após 1 e 5 sessões nos períodos 1 e 2, respectivamente), e estas medidas foram analisadas em modelos de regressão linear mista, em que o número de sessões e sua interação com o tratamento foram inseridos como variáveis independentes, de modo a quantificar a evolução dos participantes ao longo das sessões e, especialmente, para as sessões 1, 5 e 10 de cada período do ensaio (período 1 e período 2). As sessões foram incluídas como um fator categórico, de modo a estimar diferenças nos desfechos para cada uma das sessões em relação a T0.

Para verificar o efeito da BDI e da BRUMS sobre os demais desfechos cognitivos coletados e sua interação com o tratamento, foram ajustados modelos de regressão linear mista, em que a BDI e BRUMS, o tratamento e a interação foram inseridos como variáveis independentes.

6 RISCOS ASSOCIADOS COM A ETCC

A ETCC, por ser uma técnica não invasiva e indolor, é geralmente bem tolerada, apresentando eventos adversos transitórios e leves (BRUNONI et al., 2012). Em um dos estudos que avaliou os efeitos adversos (POREISZ et al., 2007) 77 indivíduos saudáveis e 25 pacientes foram submetidos à ETCC, onde os efeitos mais comuns foram sensações de formigamento leve (75%), sensação de prurido (30%), fadiga moderada (35%) e dor de cabeça (11,8%). Tadini et al., 2011 observou em seu estudo apenas efeitos adversos leves com baixa prevalência (0,11%). Outros estudos (FREGNI et al., 2006; FERRUCCI et al., 2009; NITSCHKE et al., 2003; RIGONATTI et al., 2008), também relataram apenas efeitos adversos leves e transitórios. Até o momento, os protocolos com ETCC não produziram nenhum efeito adverso sério ou lesão irreversível com sessões repetidas (BIKSON et al., 2016).

7 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA

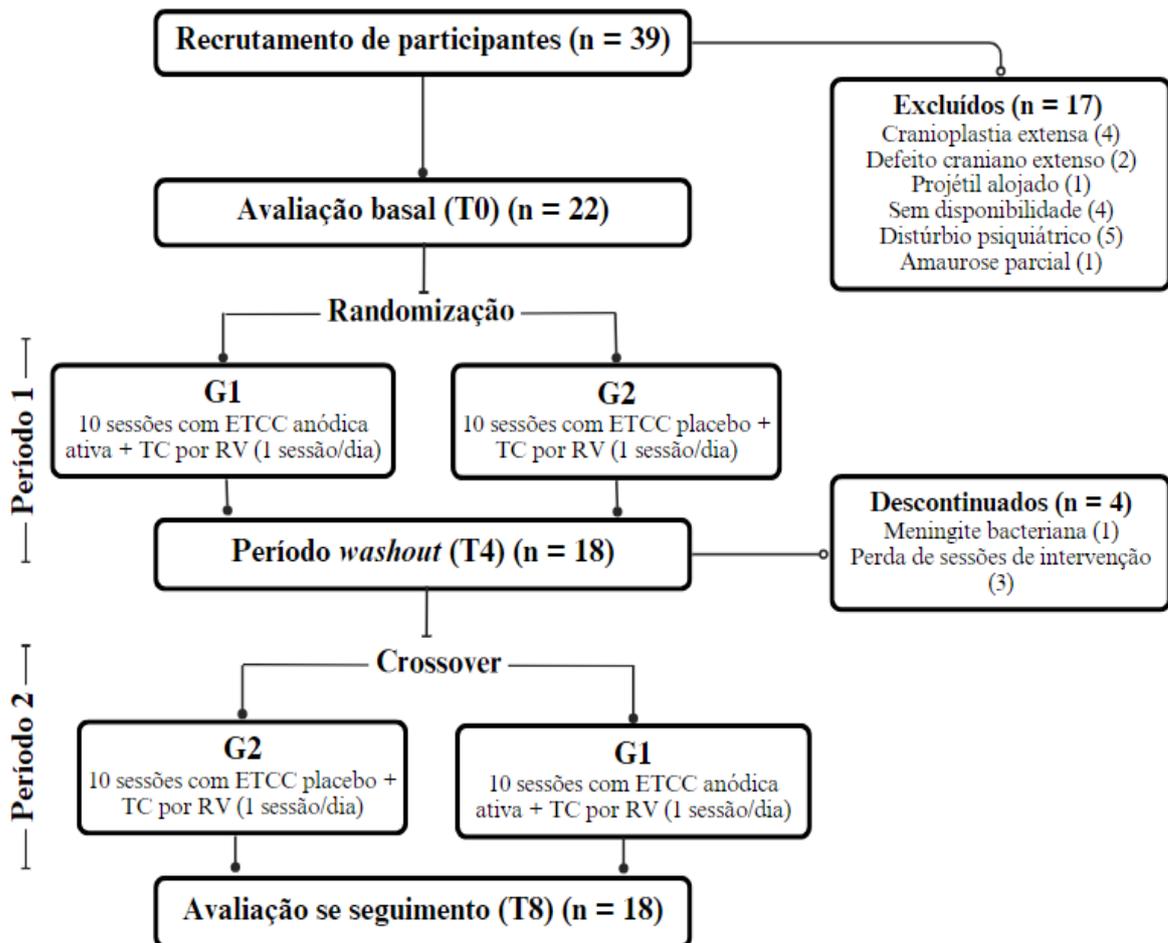
Este ensaio clínico foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ-HCFMUSP) e previamente aprovado (CAAE 71391917.0.0000.0068). Todos os participantes e representantes legais/familiares receberam explicações orais e escritas a respeito do ensaio clínico e, ao concordarem com a participação, assinaram o TCLE em duas vias, sendo uma retida pelo participante/representante legal/familiar e uma arquivada pela pesquisadora. O TCLE descrevia informações sobre todos os procedimentos a serem realizados, bem como os direitos garantidos aos participantes de acordo com Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2012) do Conselho Nacional de Saúde/MS que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Os dados foram armazenados de forma eletrônica em bases de dados com acesso restrito por senha e, portanto, acessadas apenas por pesquisadores do ensaio clínico. Todos os dados foram codificados com remoção de qualquer informação sensível passível de identificar os participantes.

8 RESULTADOS

8.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 39 participantes potenciais de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dentre estes, 17 não preencheram todos os critérios necessários ao ensaio clínico e foram excluídos da amostra inicial. A Figura 7 detalha o fluxograma das etapas do ensaio clínico, número de participantes incluídos, excluídos, descontinuados e perdas de seguimento em cada um dos períodos do ensaio clínico.

Figura 7 – Fluxograma das etapas do ensaio clínico e número parcial de participantes incluídos, excluídos ou descontinuados em cada um dos períodos.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, n – tamanho amostral, ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, TC por RV – Treino cognitivo por realidade virtual.

A amostra final foi composta por 22 participantes, os quais foram avaliados em T0 com os instrumentos de coleta de dados descritos no item 4.6 e distribuídos aleatoriamente para o G1 (ETCC anódica ativa + TC por RV, n = 11) ou G2 (ETCC placebo + TC por RV, n = 11) no período 1. Ao final de todos os períodos do ensaio clínico, 18 participantes compuseram a amostra do ensaio clínico. A média de idade amostral foi de 35.1 ± 11.2 anos (n = 18), sendo a maioria dos participantes do sexo masculino (56%) e média de 9.2 ± 3 anos de escolaridade. A tabela 1 resume as características da amostra e do TCE apresentado pelos indivíduos.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e relacionadas ao TCE.

Características da amostra	Média (\pm dp)	N	%
<i>Idade</i>	35.1 (\pm 11.2)	18	-
<i>Sexo</i>			
Masculino		10	56
Feminino		8	44
<i>Anos de escolaridade</i>	9.2 (\pm 3)	18	-
<i>Causa do TCE</i>			
Acidente trânsito (automóvel ou motocicleta)		7	38.9
Acidente trânsito (atropelamento)		8	44.4
Suicídio		1	5.6
Homicídio		1	5.6
Queda		1	5.6
<i>Tipo do TCE</i>			
Fechado		14	77.8
Penetrante		1	5.6
Golpe		3	16.7
<i>Mecanismo do TCE</i>			
Impacto direto (cabeça contra objeto)		11	61.1
Aceleração/desaceleração		4	22.2
Queda de altura (> 1 metro)		2	11.1
Ferimento à bala		1	5.6
<i>Área cerebral</i>			
Frontoparietal		7	38.9
Frontotemporal		8	44.4
Frontal bilateral		3	16.7
<i>Hemisfério cerebral atingido</i>			
Esquerdo		11	61.1
Direito		4	22.2
Bilateral		3	16.7
<i>Tempo pós-TCE</i>	6.9 (\pm 4.6)	18	-

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: - corresponde aos dados não aplicáveis.

Com base no número de participantes que foram descontinuados do ensaio clínico (n = 4), é possível observar uma taxa de descontinuação de 18.2%. Este aspecto pode demonstrar

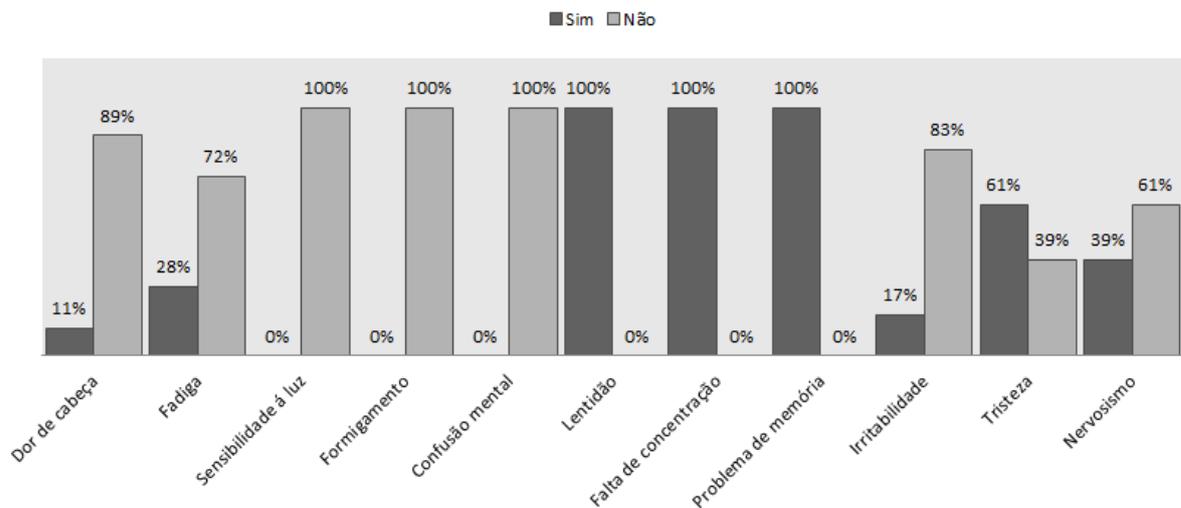
boa taxa de aderência ao ensaio clínico, tendo em vista o caráter longitudinal e diário da intervenção aplicada. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de descontinuação entre os grupos (G1 ou G2, $p = 0.845$).

As causas mais frequentes de TCE foram os acidentes de trânsito (83.3%) com veículo automóvel ou motocicletas (38.9%) e por atropelamento (44.4%). O trauma craniano fechado ocorreu na maior parte da amostra (77.8%) e o mecanismo mais observado foi por impacto direto da cabeça contra um anteparo (61.1%) (Tabela 1). Normalmente, mais de um mecanismo pode estar envolvido no TCE, portanto, para a classificação foi relatado o mecanismo provável de ser o responsável em maior grau pelo trauma.

No que se refere a área cerebral mais afetada observou-se maior frequência dos traumas na região frontotemporal (44.4%) e frontoparietal (38.9%). Todos os participantes envolvidos apresentaram fase crônica do TCE com tempo médio de 6.9 ± 4.6 anos (Tabela 1). Nenhum dos participantes incluídos tem histórico de concussão prévia ou de TCE recorrente.

Todos os participantes relataram presença de confusão mental, dificuldade de solução de problemas (“lentidão”), dificuldade de concentração ou memória nas atividades de vida diária. De modo similar, 61.1% da amostra relatou sentir tristeza com frequência. Irritabilidade e nervosismo foram observados apenas em 17% e 39% dos participantes, respectivamente. A figura 8 exibe as frequências em porcentagem para cada sinal e sintoma avaliado através do QSDN.

Figura 8 – Detalhamento da frequência de sinais e sintomas referidos pelos participantes com TCE.



Fonte: a autora, 2023.

Nota: Os dados do gráfico estão distribuídos em respostas dicotômicas para melhor visualização das composições dos sintomas na amostra.

Em relação ao tratamento farmacológico e não-farmacológico, observou-se que 33.3% da amostra fazia uso de antidepressivos, 33.3% estavam em uso de ansiolíticos, 27.7% em uso de ambos e 5.6% não fazia uso de nenhuma medicação. Foi observado também o uso de inibidores de acetilcolinesterase em 22.2% dos participantes. Com relação à terapia de reabilitação cognitiva, 61.1% da amostra não realizava nenhum tipo.

Através dos dados supracitados, é possível observar que a amostra incluída no ensaio clínico apresenta características heterogêneas que foram balanceadas entre os grupos através da randomização (ver tópico 8.2) e que exemplifica a necessidade da utilização de um ensaio clínico com modelo *crossover*, onde os indivíduos são seus próprios controles ao longo do estudo.

8.2 AVALIAÇÕES BASAIS – T0

Os participantes atingiram média de 21.4 ± 3.1 no MEEM. Na escala WAIS III, foi possível observar que a média do escore ponderado no teste Dígitos foi de 7.2 ± 1.7 , o qual corresponde ao percentil 16%. A tabela 2 descreve as pontuações médias, desvios padrão e valor de *p* para os grupos aos quais os participantes foram alocados.

Tabela 2 – Resultados em média, desvio padrão e *p* valor para os escores ponderados nos testes DOD, DOI, SNL, AR e COD da WAIS III, IMO e percentil correspondentes às avaliações em T0.

WAIS III	Grupo de alocação em T0 no período 1			Valor <i>p</i> ²
	Total, N = 18 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	
DOD e DOI	7.2 (1.7)	7.3 (1.3)	7.0 (2.0)	0.686
SNL	5.2 (1.0)	5.1 (0.8)	5.3 (1.2)	0.515
AR	6.0 (1.4)	6.1 (1.7)	5.9 (1.1)	0.850
IMO	79.3 (5.0)	79.6 (3.3)	79.0 (6.5)	0.893
Percentil IMO	9.0 (4.3)	8.8 (3.3)	9.2 (5.3)	0.893
COD	6.6 (1.6)	6.7 (1.3)	6.6 (1.9)	0.783

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; N – tamanho amostral, IMO – Índice de Memória Operacional; G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, WAIS III – Escala de Inteligência de Weschler III, DOD – Dígitos Ordem Direta, DOI – Dígitos Ordem Indireta, SNL – Sequência de Números e Letras, AR – Aritmética, COD – Códigos.

Nota: O cálculo do percentil do IMO foi baseado em dados normativos para população brasileira contidos no manual da WAIS III (WECHSLER, 2004).

Como esse teste é composto por uma tarefa em ordem direta e outra em ordem inversa, existe o envolvimento de processamentos cognitivos distintos. Sendo assim, foi possível observar que no DOD a pontuação média dos participantes foi de 5.8 ± 1.9 , enquanto no DOI a média atingida foi de 2.4 ± 0.8 , indicando maior acometimento de memória operacional e estando 1.3 vezes abaixo do valor para indivíduos brasileiros saudáveis com mesma faixa etária e idade, de acordo com estudo de Zimmermann et al., 2015.

No SNL, o escore ponderado médio foi de 5.2 ± 1.0 , correspondendo a um percentil de 5%. Tal percentil indica que apenas 5% dos indivíduos atingem os valores encontrados nos participantes deste ensaio clínico, estando muito abaixo da pontuação encontrada em indivíduos saudáveis. No teste AR, por sua vez, foi observado um percentil de 9% relacionado com a média de 6.0 ± 1.4 observada para a amostra. Com isso, o IMO da amostra foi de 79.3 ± 5.0 e o percentil correspondente ao IMO médio encontrado foi de $7\% \pm 4.3$.

Na avaliação da velocidade de processamento e atenção através do teste COD da WAIS III, observou-se uma pontuação média ponderada de 6.6 ± 1.6 com correspondente percentil de 16%.

Com relação ao teste de Trilhas, utilizado para verificação de atenção e FE, foi observado um tempo médio de 119 ± 96.1 para execução do TTA (Tabela 3), o qual se encontra cerca de três vezes acima do valor esperado para populações com mesma idade e escolaridade que não possuem nenhum tipo de TCE. O mesmo resultado foi observado para as pontuações obtidas pelos participantes em TTB, o qual está cerca de 2.6 vezes acima. Os resultados foram comparados com os obtidos em indivíduos brasileiros saudáveis avaliados por Campanholo et al., 2014.

Tabela 3 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo em segundos na execução do TTA e TTB em T0.

Características	Grupo de alocação em T0 no período 1			Valor p ²
	Total, N = 18 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	
Teste de Trilhas				
A	119.0 (96.1)	95.0 (34.4)	143.0 (130.9)	0.596
B	298.2 (128.3)	277.9 (81.0)	318.6 (165.8)	>0.999
B-A	179.2 (77.9)	182.9 (82.5)	175.6 (77.8)	0.863
B/A	3.0 (1.4)	3.4 (1.8)	2.6 (0.7)	0.730

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; N – tamanho amostral.

Em geral, os participantes atingiram maior tempo médio para realização do TTB (298.2 ± 128.3). O cálculo da diferença de TTB menos TTA demonstrou um acréscimo de 179.2 ± 77.9 segundos para execução completa da parte B. O tempo acrescido também é demonstrado pela razão B/A (Tabela 3), indicando maior déficit tarefas mais complexas relacionadas com a FE. O acréscimo de tempo observado para execução de TTB demonstra uma dificuldade na ordem de 2.5 vezes maior para este teste, evidenciando maior déficit em FE.

Resultados relacionados à atenção seletiva e FE foram observados também através do tempo médio em segundos obtido para o TCPS (versão Victória) e número de erros em cada cartão do teste. O tempo médio para execução completa nos cartões 1, 2 e 3 é demonstrado na Tabela 4. O maior tempo de execução observado foi no cartão 3 (73.8 ± 59), o qual demanda maior envolvimento da FE. No cálculo no nível de interferência, onde é feita subtração do tempo em segundos da execução do cartão 3 do tempo para o cartão 1, observou-se um acréscimo de 42.3 ± 43.3 segundos. Tal resultado demonstra maior déficit de FE na amostra.

Além disso, quando as pontuações são comparadas com as obtidas por indivíduos brasileiros saudáveis, observou-se que o tempo para conclusão de C1 esteve 2 vezes acima, 3 vezes acima para C2 e 2.5 vezes acima para C3 nos indivíduos com TCE participantes deste ensaio clínico.

Tabela 4 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo em segundos e número de erros na execução do TSCP (versão Victória) em T0.

Características	Grupo de alocação em T0 no período 1			Valor p ²
	Total, N = 18 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	
TSCP				
C1 – Tempo	31.6 (19.8)	26.3 (8.9)	36.8 (26.3)	0.232
C1 – Erros	0.6 (1.5)	0.8 (2.0)	0.4 (0.9)	>0.999
C2 – Tempo	45.8 (42.3)	34.6 (13.1)	57.1 (57.8)	0.376
C2 – Erros	0.4 (1.2)	0.6 (1.7)	0.2 (0.7)	>0.999
C3 – Tempo	73.8 (59.0)	56.1 (21.6)	91.6 (78.9)	0.340
C3 – Erros	0.9 (3.3)	1.6 (4.7)	0.2 (0.7)	>0.999
Interferência (C3 – C1)	42.3 (43.3)	29.8 (21.7)	54.9 (56.1)	0.251

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; N – tamanho amostral, C1 – Cartão 1, C2 – Cartão 2, C3 – Cartão 3.

Na avaliação de aspectos relacionados ao humor através da escala BRUMS, observou-se que os participantes obtiveram médias maiores nos domínios fadiga (5.9 ± 5.6), confusão mental (4.9 ± 5.5) e depressão (4.7 ± 5.4). Tal resultado indica um envolvimento de

componentes emocionais nos déficits após TCE, sendo importante levá-los em consideração na análise dos dados.

A avaliação através do BDI apontou que em média os participantes apresentaram uma pontuação de 23.3 ± 9.8 (Tabela 5). Quando analisadas as frequências das pontuações neste instrumento, foi observado que 16.7% atingiram pontuações entre 0-13; 11.1%, entre 14-19; 44.4%, entre 20-28; e 22.2%, entre 29-63, indicando que maior parte da amostra apresentou sintomas depressivos moderados.

Por fim, através do questionário de avaliação de qualidade de vida (QOLIBRI) foi possível notar que as menores pontuações e, portanto, maiores acometimentos ocorreram nos domínios de autocuidado, cognição, atividades de vida diária e autonomia. O domínio relacionado aos problemas físicos apresentou pontuação média de 60.2 ± 27.3 . Os resultados supracitados sugerem que a amostra apresentou em T0 menor qualidade de vida. A tabela 5 descreve os valores de média e desvio padrão encontrados para BRUMS, BDI e QOLIBRI.

Tabela 5– Resultados em média, desvio padrão e p valor para as pontuações da BDI, QOLIBRI e BRUMS em T0.

Características	Grupo de alocação em T0 no período 1			Valor p ²
	Total, N = 18 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	
BDI	23.3 (9.8)	24.0 (6.3)	22.7 (12.8)	0.564
QOLIBRI				
Vida diária e autonomia	47.2 (32.0)	50.0 (30.6)	44.4 (34.9)	0.752
Autocuidado	35.2 (40.4)	33.3 (40.8)	37.0 (42.3)	0.925
Emoções	52.7 (22.5)	52.4 (22.3)	52.9 (24.1)	>0.999
Relações sociais	52.1 (30.4)	59.7 (24.0)	44.4 (35.4)	0.347
Cognição	41.7 (21.0)	44.4 (20.8)	38.9 (22.0)	0.707
BRUMS				
Depressão	4.7 (5.4)	4.7 (5.6)	4.7 (5.6)	>0.999
Fadiga	5.9 (5.6)	6.4 (6.2)	5.3 (5.3)	0.655
Confusão mental	4.9 (5.5)	5.6 (5.5)	4.2 (5.8)	0.620
Raiva	2.9 (4.4)	3.1 (3.7)	2.7 (5.3)	0.421
Tensão	4.1 (5.0)	3.7 (4.7)	4.6 (5.6)	0.928
Vigor	6.5 (4.6)	7.1 (4.1)	5.9 (5.3)	0.563

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; N – tamanho amostral.

Considerando as mensurações realizadas em T0, é possível observar através dos valores de p que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alocação (G1 ou G2) no período 1 do ensaio clínico, demonstrando equilíbrio na distribuição dos participantes entre os grupos de intervenção através da estratégia de randomização utilizada.

Os dados de médias, desvios padrão e valor de p para o Genius, Labirinto, TRS, TRF, e *Timing Coincident* estão descritos na tabela 6. A média de número de labirintos realizados pela amostra em T0 foi de 4.4 (\pm 2.0) e o amplitude de sequência no Genius foi em média 7.2 (\pm 1.9). Os grupos se mostraram homogêneos, sendo possível observar uma diferença estatisticamente significativa apenas entre G1 e G2 no período 1 em relação ao número médio de erros no Genius. Com isso, a quantidade média de erros foi maior entre os participantes alocados para o G1 em T0.

Tabela 6 – Resultados em média, desvio padrão e p valor para o tempo de execução e pontuações no Labirinto, Genius, TRS, TRF e *Timing Coincident* em T0.

Características	Grupo de alocação em T0 no período 1			Valor p^2
	Total, N = 18 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	
Labirinto				
Número de labirintos	4.4 (2.0)	4.7 (2.1)	4.1 (2.0)	0.822
Tempo médio por labirinto	106.1 (93.2)	98.7 (95.1)	113.4 (96.4)	0.757
Genius				
Erros	14.4 (7.7)	18.8 (7.1)	10.1 (5.7)	0.014
Amplitude de sequência	7.2 (1.9)	7.1 (1.9)	7.2 (2.1)	0.683
Pontuação	536.5 (225.6)	512.0 (201.1)	561.0 (257.6)	0.566
TRS				
Tempo em <i>ms</i>	678 (345.2)	621 (205.6)	668 (232.1)	0.752
TRF				
Tempo em <i>ms</i>	552.7 (279)	534.9 (198.3)	549.3 (204.9)	>0.999
TIMING COINCIDENT				
Tempo em <i>ms</i>	496 (301)	482 (259.2)	510 (223.9)	0.655

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); ²Teste de soma de postos de Wilcoxon; N – tamanho amostral; ms – milissegundos.

As médias observadas no Genius e Labirinto indicam maior acometimento de memória operacional e FE, quando comparados com as médias de TRS, TRF e *Timing Coincident*, que são tarefas mais simples e relacionadas com componentes de velocidade de processamento e

atenção, os quais podem não ser os maiores comprometimentos apresentados pela amostra selecionada para o ensaio clínico.

8.3 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES EM T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7 E T8

De modo geral, os resultados das comparações entre os grupos, períodos e tempos do ensaio clínico demonstraram efeitos positivos da intervenção nos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV, independentemente do período (1 ou 2) para as variáveis DOI, SNL, AR, IMO, TTB, Labirinto, Genius e BDI. Sendo assim, dentre as variáveis componentes da WAIS III, apenas o DOD não apresentou resultado estatisticamente significativo entre os grupos (β 1.6, 95% IC [-0.36 – 2.75], $p = 0.484$, d Cohen = 0.25), períodos (β -0.8, 95% IC [-2.04 – 0.38], $p = 0.946$, d Cohen = -0.54) ou tempos (β -0.2, 95% IC [-0.39 – 0.06], $p = 0.291$, d Cohen = -0.41) do ensaio clínico. Estes resultados sugerem efeito positivo da intervenção ativa na atenção, memória de trabalho, FE e sintomas depressivos. A tabela 7 descreve as diferenças entre médias e os desvios padrão para os testes da WAIS III.

Foi observado efeito positivo estatisticamente significativo da intervenção para o DOI, indicando que as diferenças do *baseline* (T0) em T3 e T7 dos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV foram, em média, maiores que as dos participantes alocados para ETCC placebo + TC por RV nos períodos 1 e 2 do ensaio clínico (β 1.5, 95% [IC 0.68 – 2.31], $p = 0.001$, d Cohen = 1.33). Este resultado sugere um efeito positivo da ETCC anódica ativa + TC por RV que independe da sequência ao qual o participante foi alocado. O efeito de sequência de alocação dos participantes em todas as variáveis coletadas foi avaliado através de um modelo estatístico que considerou todas as interações (i.e., intervenção, período, tempo), o qual demonstrou ausência de resultados estatisticamente significativos para a sequência de alocação (Apêndice C).

Foi observado também efeito significativo negativo de tempo para o DOI (β -0.5, 95% [IC -0.67 – -0.28], $p = 0.000$, d Cohen = -1.36), indicando que as diferenças de T0 reduziram ao longo do tempo para ambos os grupos e períodos no *washout* e seguimento realizados, em média. Ou seja, a intervenção parece ter efeitos de longo prazo que, no entanto, necessitam de manutenção através de novas sessões após cerca de um mês. Da mesma forma, efeitos positivos foram observados para os testes SNL (β 2.7, 95% [IC 1.35 – 3.97], $p = 0.001$, d Cohen = 1.68) e AR (β 1.0, 95% [IC 0.21 – 1.78], $p = 0.018$, d Cohen = 0.96) acompanhados de efeito estatisticamente significativo negativo de tempo para SNL (β -0.5, 95% [IC -0.71 – -0.23], $p =$

0.000, d Cohen = -1.08) e AR (β -0.3, 95% [IC -0.49 – -0.13], p = 0.001, d Cohen = -0.97). Ambas as variáveis podem ser interpretadas da mesma forma descrita em parágrafos anteriores para o DOI.

Tabela 7 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes DOD, DOI, SNL, AR, COD e IMO.

	Período 1				Período 2			
	T3		T4		T7		T8	
WAIS III	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹
Bruto								
DOD	1.1 (1.9)	-0.2 (1.0)	1.0 (1.5)	-0.8 (1.2)	0.2 (1.0)	0.4 (1.3)	0.1 (0.9)	-0.3 (2.5)
DOI	2.2 (0.8)*	0.3 (1.1)	1.2 (0.4)*	0.1 (0.8)	0.9 (1.4)	2.9 (1.3)*	0.1 (0.9)	0.9 (1.5)*
IMO	13.3 (6.1)*	-0.2 (2.7)	8.3 (6.4)*	-1.8 (2.6)	4.0 (3.8)	11.6 (6.0)*	1.0 (4.0)	3.6 (4.0)*
IMO %	18.1 (22.2)*	-0.4 (3.2)	8.4 (17.5)	-1.6 (2.8)	4.8 (5.6)	12.8 (14.1)*	1.3 (4.6)	5.9 (7.3)
Pond.								
Dígitos	2.3 (2.2)	-0.2 (1.2)	1.6 (1.8)	-0.8 (1.4)	0.9 (1.5)	2.1 (1.4)	0.2 (0.8)	0.9 (1.4)
SNL	3.6 (2.4)*	0.2 (0.8)	2.2 (2.5)*	0.2 (1.0)	1.6 (1.7)	2.8 (1.3)*	0.4 (0.5)	1.3 (1.7)*
AR	1.6 (0.7)*	0.3 (0.5)	0.8 (0.8)*	0.0 (0.9)	0.4 (0.9)	2.1 (1.5)*	0.0 (1.3)	0.9 (1.4)*
COD	1.1 (0.8)	-0.1 (0.6)	0.9 (1.1)	-0.1 (0.9)	1.6 (2.0)	1.6 (1.7)	0.9 (1.5)	1.0 (1.8)

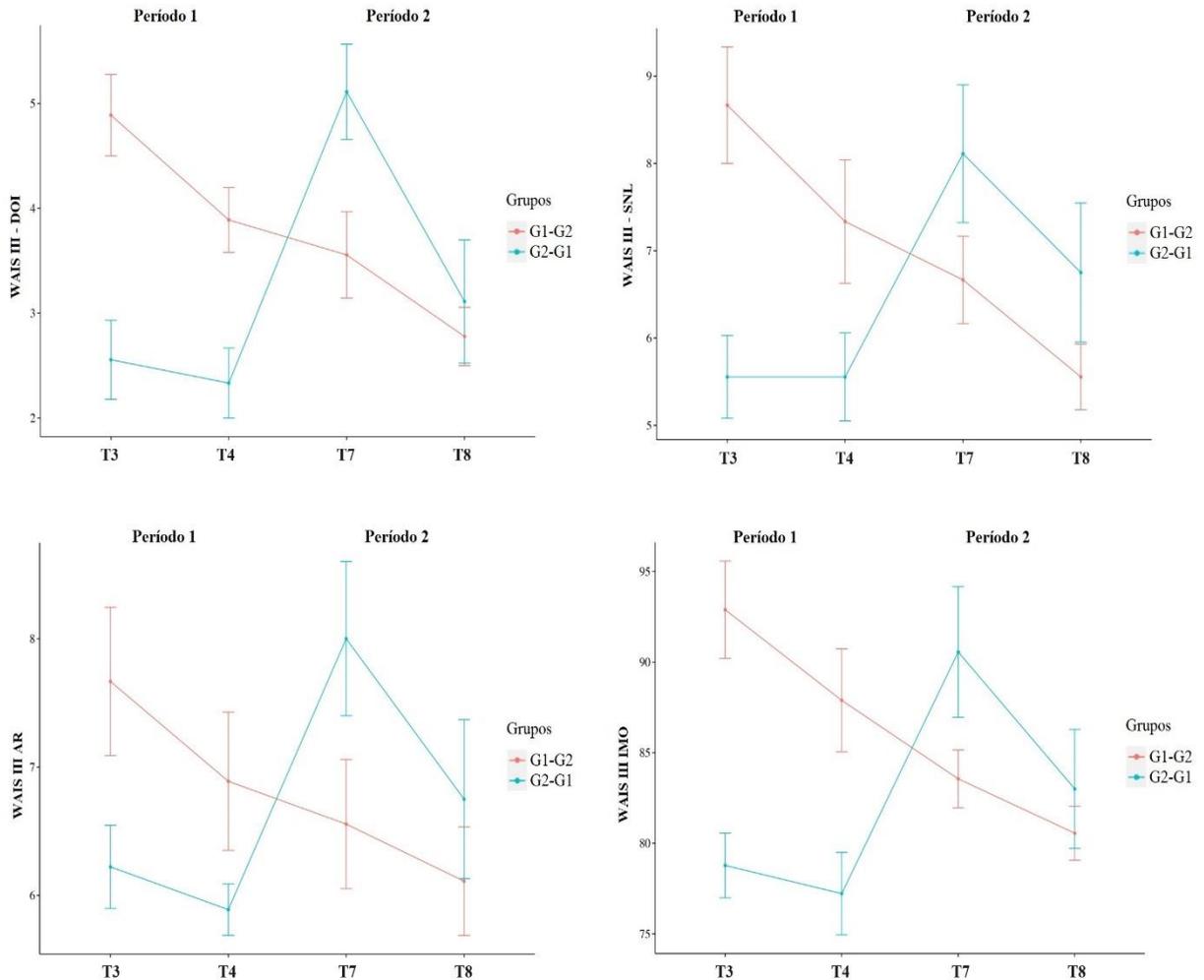
Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos, IMO – Índice de Memória Operacional, IMO % – IMO percentil, Pond – pontuações ponderadas, DOD – Dígitos ordem direta, DOI – Dígitos ordem indireta, SNL – Sequência de números e letras, AR – Aritmética, COD – Códigos.

Como o IMO reflete as pontuações do DOD, DOI, SNL e AR é natural que seu resultado seja semelhante ao descrito para as variáveis isoladas. Dessa forma, os resultados indicam um efeito significativo positivo de intervenção, onde as diferenças do *baseline* em T3 e T7 dos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV foram, em média, maiores que as dos participantes alocados para ETCC placebo + TC por RV, independentemente do período do ensaio clínico (β 11.8, 95% [IC 8.69 – 14.9], p = 0.000, d Cohen = 2.19).

Os resultados sugerem melhora no componente de memória operacional. Para melhor visualização dos resultados, a figura 9 ilustra as diferenças de média entre os grupos (G1 ou G2) e períodos (período 1 ou 2) do ensaio clínico.

Figura 9 – Diferenças de média e erro padrão para os grupos nas variáveis DOI, SNL, AR, e IMO em T3, T4, T7 e T8.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: IMO – Índice de Memória Operacional, DOI – Dígitos ordem indireta, SNL – Sequência de números e letras, AR – Aritmética, G1 – ETCC anódica ativa + TC por RV, G2 – ETCC placebo + TC por RV.

Observou-se também efeito estatisticamente significativo negativo de tempo, sugerindo que as diferenças do *baseline* foram menores no período *washout* e de seguimento (T4 e T8) em comparação com as últimas sessões de intervenção (β -0.2, 95% [IC -2.93 – -0.96], p = 0.000, d Cohen = -1.09) para ambos os grupos. Apesar do declínio observado ao longo do tempo, a diferença do *baseline* não atinge o nível de zero, indicando que os indivíduos não retornam aos valores basais (Tabela 7).

Isso se torna mais evidente devido ao efeito positivo de *carryover* (β 6.7, 95% [IC 2.14 – 11.24], $p = 0.011$, d Cohen = 1.45) encontrado para o IMO, indicando que os participantes que foram alocados para ETCC placebo + TC por RV após realização da ETCC anódica ativa + TC por RV (i.e., sequência G1-G2) apresentaram diferenças entre T0 e T4 maiores que os participantes alocados para sequência G2-G1, em média. Desse modo, os participantes que realizaram a sequência G1-G2 iniciam as sessões do período 2 com atuação do efeito de longo prazo após um mês da última sessão de intervenção recebida no período 1 do ensaio clínico.

Em contrapartida, no percentil do IMO observou-se apenas efeito positivo da ETCC anódica ativa + TC por RV (β 14.3, 95% [IC 6.36 – 22.19], $p = 0.001$, d Cohen = 1.07) em ambos os períodos do estudo. Não foram observados resultados estatisticamente significantes entre os grupos no período de seguimento, apesar dos valores de IMO não retornarem aos observados no *baseline*. A ausência de significância estatística por ser explicada pelo tamanho amostral, uma vez que o tamanho de efeito d Cohen para essa variável foi igual a 0.66, sendo interpretado como um efeito moderado.

Os efeitos citados nos parágrafos anteriores foram reduzidos no período de *washout* e de seguimento. Após as intervenções do período 1, foi possível observar que o valor de p para o efeito *carryover* não foi estatisticamente significativo na grande maioria das variáveis mensuradas. Com isso, é possível sugerir que os efeitos da ETCC anódica ativa + TC por RV foram reduzidos no período de um mês entre a última sessão de intervenção e a avaliação em T4, sem retornar totalmente ao valor mensurado no *baseline* (T0) para maioria das variáveis e indicando um efeito de longo prazo.

A variável que demonstrou menor redução quando comparada ao grupo com ETCC placebo + TC por RV foi a IMO, a qual apresentou significância estatística para efeito *carryover* (β 6.7, 95% [IC 2.1 – 11.2], $p = 0.011$, d Cohen = 1.45) para os participantes alocados ao G1 no período 1. É importante citar que não foi objetivo do presente estudo avaliar se os efeitos tiveram maior redução após o período de três meses do que no período de um mês após a última intervenção. No entanto, é possível observar que há uma tendência de redução dos valores coletados para as variáveis do estudo que parece ser maior após três meses da última sessão.

Para o teste COD, foi possível evidenciar apenas efeito significativo de tempo (β -0.2, 95% [IC -0.42 – -0.00], $p = 0.048$, d Cohen = -0.57), indicando que as diferenças de T0 foram menores ao longo do período de seguimento, em média. No entanto, não foi possível evidenciar efeito positivo de nenhum dos grupos ou períodos do ensaio clínico (β 1.1, 95% IC [-0.60 – 1.04], $p = 0.055$, d Cohen = 0.83) (Tabela 7). Sugere-se que a ETCC anódica ativa + TC por RV não produziu efeitos suficientemente superiores à ETCC placebo + TC por RV para essa

variável, mas que ambos os grupos tendem a reduzir os ganhos apresentados ao longo do tempo. Este resultado pode ser explicado pelo tamanho amostral insuficiente para detectar um resultado estatisticamente significativo, tendo em vista que o valor de p encontrado foi marginal e que o tamanho de efeito foi moderado. Como o teste COD envolve componentes atencionais para sua execução, é possível sugerir que a interpretação do seu resultado em conjunto com as demais variáveis relacionadas com o componente atencional possa ser um indicativo de efeito positivo da ETCC anódica ativa + TC por RV.

Foi observado efeito significativo de intervenção para o teste TTB, indicando que a diferença do *baseline* da pontuação nesta variável foi menor nos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV independentemente do período do ensaio clínico, em média (β -119.3, 95% [IC -201.4 – -37.0], $p = 0.009$, d Cohen = -1.19). A redução no tempo em segundos da execução do TTB sugere uma melhora no componente de FE após intervenção ativa. O mesmo resultado foi observado para o nível de interferência TTB-TTA (β -93.3, 95% IC [-161.8 – -24.7], $p = 0.014$, d Cohen = -1.09) na execução do teste, sugerindo uma maior redução do nível de interferência em relação ao *baseline* para o grupo alocado para ETCC anódica ativa + TC por RV. A tabela 8 detalha as diferenças entre médias e desvios padrão para os testes TTA, TTB e pontuações de interferência.

Tabela 8 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes TTA, TTB e níveis de interferência.

	Período 1				Período 2			
	T3		T4		T7		T8	
Trilhas	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹
TTA	-20.1 (13.3)	6.3 (32.8)	-8.7 (33.9)	16.9 (20.5)	-12.6 (36.3)	-42.0 (89.9)	-10.9 (33.4)	-40.4 (90.9)
TTB	-89.7 (70.7)*	48.8 (117.3)	-71.8 (88.6)	28.3 (89.3)	-34.4 (111.6)	-113.3 (111.8)*	-25.6 (102.5)	-51.0 (127.4)
TTB- TTA	-69.6 (72.0)*	42.4 (118.1)	-63.1 (85.9)	11.4 (86.9)	-21.9 (98.6)	-71.3 (60.3)*	-14.7 (90.8)	-10.6 (70.4)

Fonte: a autora, 2023.

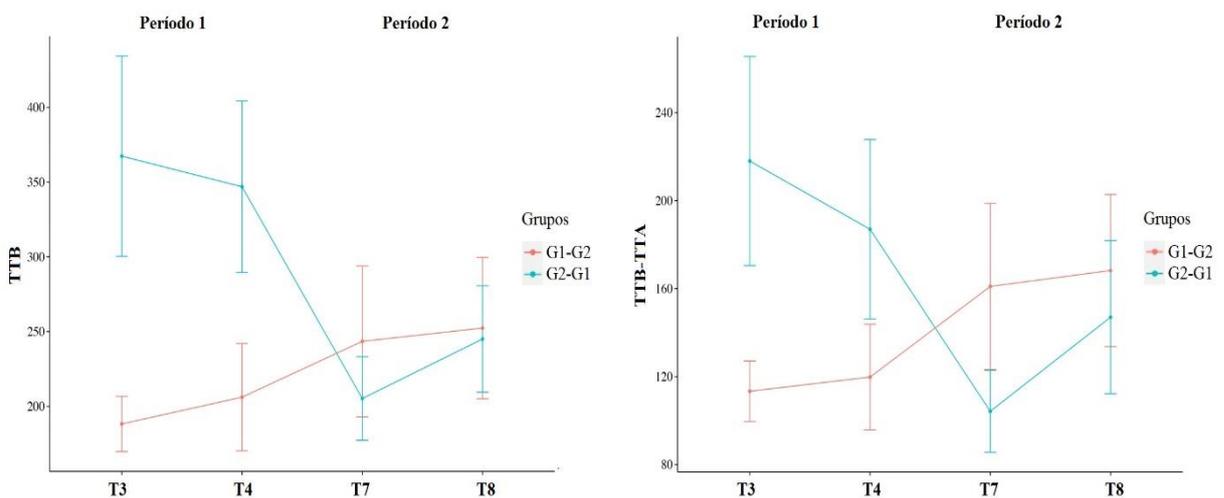
Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos, TTA – Teste de Trilhas A, TTB – Teste de Trilhas B, B-A – nível de interferência atribuído ao TTB, B/A – nível de interferência atribuído ao TTB.

Apesar da ausência de significância estatística para efeito de longo prazo entre os grupos, é possível observar que a redução do efeito da ETCC anódica ativa + TC por RV no

valor de TTB no *washout* é pequena bem como apresenta tamanho de efeito moderado (d Cohen = -0.42). O mesmo ocorre para TTB-TTA (d Cohen = -0.53). A figura 10 ilustra as diferenças entre média e o erro padrão para TTB e TTB-TTA em T3, T4, T7 e T8.

Os resultados de TTA não apresentaram efeito estatisticamente significativo para os grupos (β -26, 95% IC [-63.3 – 11.4], p = 0.184, d Cohen = -0.51), períodos (β -27.5, 95% IC [-66.1 – 11.0], p = 0.172, d Cohen = -0.50) ou tempo (β 2.0, 95% IC [-6.9 – 10.8], p = 0.668, d Cohen = 0.12) do ensaio clínico. O resultado pode ser explicado devido a atividade requerida para realização de TTA ser mais simples e, portanto, não evidenciou os déficits apresentados pelos participantes do ensaio clínico.

Figura 10 – Diferenças de média e erro padrão para os grupos nas variáveis TTB e TTB-TTA em T3, T4, T7 e T8.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: TTB – Teste de Trilhas B, B-A – nível de interferência atribuído ao TTB, G1 – ETCC anódica ativa + TC por RV, G2 – ETCC placebo + TC por RV.

As variáveis de tempo total de execução dos cartões 1 (β 1.1, 95% IC [-6.2 – 11.4], p = 0.836, d Cohen = 0.10), 2 (β -1.3, 95% IC [-25.1 – 22.5], p = 0.914, d Cohen = -0.05), e 3 (β -6.9, 95% IC [-53.7 – 39.9], p = 0.777, d Cohen = -0.14) do TCPS e nível de interferência (β -7.1, 95% IC [-46.5 – 32.4], p = 0.731, d Cohen = -0.17), não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, períodos (C1: β -8.1, 95% IC [-18.6 – 2.3], p = 0.145, d Cohen = -0.67; C2: β -14.7, 95% IC [-38.7 – 9.32], p = 0.246, d Cohen = -0.55; C3: β -18.9, 95% IC [-65.9 – 28.1], p = 0.442, d Cohen = -0.37; interferência: β -10.5, 95% IC [-50.1 – 29.2], p = 0.612, d Cohen = -0.25), ou tempos (C1: β 1.2, 95% IC [-0.23 – 2.71], p = 0.105, d Cohen = 0.47; C2: β 1.2, 95% IC [-1.5 – 3.8], p = 0.425, d Cohen = 0.23; C3: β 3.3, 95% IC

[-1.0 – 7.6], $p = 0.141$, d Cohen = 0.42; interferência: β 2.0, 95% IC [-1.6 – 5.6], $p = 0.292$, d Cohen = 0.30) do ensaio clínico, sugerindo uma ausência de efeito da ETCC anódica ativa + TC por RV ou ETCC placebo + TC por RV em atenção seletiva, flexibilidade mental e capacidade de inibição mensurados por este teste em específico.

Para a pontuação do questionário BDI, foi encontrado efeito significativo de intervenção para o grupo que recebeu ETCC anódica ativa + TC por RV e de tempo, indicando que estes participantes apresentaram tanto maior redução nos sintomas depressivos mensurados pela BDI (β -7.0, 95% IC [-9.97; -4.02], $p = 0.000$, d Cohen = -1.77) quanto menor perda dos efeitos da intervenção no período de seguimento (β 1.1, 95% IC [0.37; 1.75], $p = 0.004$, d Cohen = 0.86), para ambos os períodos do ensaio clínico, em média. Houve redução de cerca de 10 pontos na média dos sintomas depressivos dos participantes que receberam a intervenção ativa, o que ocasionou uma mudança na classificação dos sintomas depressivos da amostra, os quais passaram de moderados em T0 para leves após as dez sessões. A tabela 9 detalha as diferenças entre médias e desvios padrão para os testes BDI e BRUMS.

Tabela 9 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os testes BDI e BRUMS.

	Período 1				Período 2			
	T3		T4		T7		T8	
BDI e BRUMS	G1, N = 9¹	G2, N = 9¹	G1, N = 9¹	G2, N = 9¹	G2, N = 9¹	G1, N = 9¹	G2, N = 9¹	G1, N = 9¹
BDI	-10.6 (4.4)*	-2.8 (2.5)	-6.6 (3.5)*	-0.3 (3.6)	-3.2 (3.6)	-9.9 (5.2)*	-2.3 (3.9)	-6.1 (3.7)*
BRUMS								
Depressão	-4.0 (5.5)	-0.2 (6.1)	-3.9 (5.1)	-0.4 (5.1)	-2.2 (5.5)	-0.8 (6.1)	-0.4 (3.7)	2.3 (7.1)
Fadiga	-1.8 (6.1)	0.1 (5.3)	-2.0 (6.3)	1.1 (2.9)	-1.0 (5.5)	0.2 (5.4)	-1.0 (4.8)	1.4 (4.4)
Confusão mental	-3.0 (5.5)	0.9 (3.8)	-2.3 (5.4)	-0.2 (3.5)	-1.3 (6.1)	1.1 (4.6)	-0.6 (4.7)	3.8 (6.8)
Raiva	-2.3 (3.1)	1.4 (5.2)	-2.3 (4.1)	-0.4 (3.8)	-2.4 (3.8)	1.0 (6.7)	-1.4 (3.0)	1.0 (6.3)
Tensão	0.4 (3.8)	0.0 (3.1)	0.9 (4.6)*	-0.4 (3.5)	-0.1 (4.5)	-0.6 (4.7)	0.7 (5.1)	1.8 (5.9)*
Vigor	0.2 (3.2)	0.0 (3.2)	1.9 (5.1)	-0.6 (5.2)	0.3 (3.6)	2.2 (5.0)	-1.1 (3.4)	1.5 (6.9)

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos, BDI – Escala de Depressão de Beck, BRUMS – Escala de Humor de Brunel.

Em relação a BRUMS, outra variável para verificação do componente emocional, foi identificado efeito significativo de tempo para o desfecho de tensão, indicando que as diferenças de T0 foram maiores no período de seguimento para ambos os grupos e períodos (β 0.5, 95% IC [0.02; 0.94], $p = 0.047$, d Cohen = 0.58), em média. O resultado pode ser traduzido como um maior nível de tensão identificado no período de seguimento do ensaio clínico para ambos os grupos, representando que quando não estavam recebendo nenhum tipo de intervenção, os participantes relataram maiores níveis de tensão.

Para os demais desfechos da BRUMS (i.e., depressão, fadiga, raiva, confusão mental e vigor) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Depressão: β -3.6, 95% IC [-8.34; 1.13], $p = 0.152$, d Cohen = -0.69; Fadiga: β -2.5, 95% IC [-6.86; 1.87], $p = 0.276$, d Cohen = -0.51; Raiva: β -2.8, 95% IC [-6.78; 1.13], $p = 0.176$, d Cohen = -0.64; Confusão mental: β -3.0, 95% IC [-7.38; 1.38], $p = 0.196$, d Cohen = -0.62; Vigor: β 1.35, 95% IC [-2.43; 5.10], $p = 0.496$, d Cohen = 0.31) (Tabela 9).

Para desfechos relacionados com a qualidade de vida e mensurados pelo QOLIBRI, não foi possível identificar efeito estatisticamente significativo para variável cognição (β -2.8, 95% IC [-16.2; 10.67], $p = 0.689$, d Cohen = -0.17). No entanto, foi possível identificar efeito de período para esta variável. O resultado indica que a diferença de T0 foi maior no período 2 para os participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV do que no período 1, em média (β 18.6, 95% IC [4.90; 32.2], $p = 0.014$, d Cohen = 1.10). Tal resultado pode estar relacionado com o perfil de percepção dos participantes após a realização de um maior número de sessões. A tabela 10 detalha as diferenças entre médias e desvios padrão para os domínios do QOLIBRI.

Não foram observados resultados estatisticamente significantes para variável QOLIBRI autocuidado, sendo possível identificar um aumento na pontuação média que, no entanto, estava relacionado com um tamanho de efeito pequeno (d Cohen = 0.28). Em todas as demais variáveis mensuradas pelo QOLIBRI não foram identificados efeitos estatisticamente significativos para grupos, períodos ou tempo.

Para o número de erros no Genius, foi possível identificar efeito significativo de intervenção para o grupo que recebeu ETCC anódica ativa + TC por RV e de tempo, indicando que estes participantes apresentaram maior redução no número de erros (β -10.4, 95% IC [-18.8; -1.88], $p = 0.028$, d Cohen = -1.15), acompanhada de menor perda do efeito da intervenção no período de seguimento (β 0.9, 95% IC [0.12; 1.69], $p = 0.028$, d Cohen = 0.66), para ambos os períodos, em média. O resultado sugere melhora na acurácia em atividades de memória operacional em curto e longo prazo.

Tabela 10 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para os domínios do QOLIBRI.

QOLIBRI	Período 1				Período 2			
	T3		T4		T7		T8	
	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹
Vida diária e autonomia	-2.7 (19.2)	-8.2 (41.3)	0.1 (32.9)	-13.8 (45.1)	-5.4 (27.1)	-11.0 (46.8)	-2.8 (34.1)	-12.5 (35.4)
Autocuidado	22.4 (33.3)	-14.7 (33.5)	8.5 (56.5)	-19.1 (48.9)	-18.4 (41.3)	-6.3 (58.2)	8.3 (61.2)	4.1 (27.8)
Emoções	9.5 (51.0)	-11.8 (26.5)	17.3 (21.8)	1.3 (20.0)	-3.1 (19.7)	8.6 (41.7)	7.6 (17.4)	-5.5 (20.0)
Relações sociais	-2.6 (54.0)	4.2 (19.8)	2.9 (62.5)	-8.0 (55.8)	-24.8 (48.9)	0.3 (62.7)	-8.3 (28.6)	9.5 (44.5)
Cognição	-2.8 (8.3)	0.0 (17.7)	0.0 (0.0)	2.8 (19.5)	-1.1 (16.7)	22.8 (24.4)*	-2.8 (8.3)	6.3 (22.2)

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Corroborando com os resultados dessa variável, foram identificados efeitos estatisticamente significativos de intervenção para as variáveis de amplitude de sequência do Genius (β 2.2, 95% IC [0.38; 4.02], $p = 0.027$, d Cohen = 1.04) e pontuação total (β 404.3, 95% IC [178.57; 630.05], $p = 0.002$, d Cohen = 1.51) para o grupo que recebeu ETCC anódica ativa + TC por RV, independentemente do período. Tal resultado indica que os participantes, quando alocados para a intervenção ativa, apresentaram melhora na memória operacional, com maior retenção de informação para execução da tarefa em questão. No período de seguimento, as pontuações obtidas no Genius (β -79.4, 95% IC [-116.76; -42.08], $p = 0.000$, d Cohen = -1.20) e amplitude de sequência (β -0.4, 95% IC [-0.64; -0.09], $p = 0.012$, d Cohen = -0.76) foram reduzidas para este grupo. No entanto, em menor grau após um mês e maior grau após três meses da última sessão de intervenção, de acordo com análise das diferenças de média para cada grupo. A tabela 11 detalha as diferenças entre médias e desvios padrão para as variáveis do Genius.

A variável de número de labirintos realizados apresentou resultados similares aos encontrados no Genius, onde observou-se efeito significativo de intervenção para o grupo que recebeu ETCC anódica ativa + TC por RV (β 3.8, 95% IC [1.89; 5.65], $p = 0.001$, d Cohen = 1.64), indicando aumento do número de labirintos executados, o qual pode estar relacionado com melhora na FE e planejamento. Também foi observada tendência de redução dos ganhos no período de seguimento (β -0.6, 95% IC [-0.92; -0.17], $p = 0.006$, d Cohen = -0.82).

No entanto, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa entre grupos (β -15.5, 95% IC [-78.6; 47.64], $p = 0.636$, d Cohen = -0.22), períodos (β -18.8, 95% IC [-82.5; 44.93], $p = 0.570$, d Cohen = -0.26) ou tempos (β 8.0, 95% IC [-0.21; 16.22], $p = 0.062$, d Cohen = 0.54) para variável de tempo médio para realização de cada labirinto (Tabela 11), o que pode estar relacionado com a grande variabilidade observada nos resultados dos participantes.

Tabela 11 – Diferença de T0 em média e desvio padrão para variável Genius (número de erros, amplitude de sequência e pontuação total) e Labirinto (número de labirintos e tempo médio por labirinto).

	Período 1				Período 2			
	T3		T4		T7		T8	
Labirinto e Genius	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G2, N = 9 ¹	G1, N = 9 ¹	G2, N = 8 ¹	G1, N = 8 ¹
Labirinto								
Número de labirintos	5.6 (2.4)*	1.7 (1.6)	4.3 (2.7)*	0.7 (1.9)	2.2 (1.6)	4.9 (3.2)*	1.1 (2.1)	3.5 (3.0)*
Tempo médio por labirinto	-65.8 (85.1)	-53.9 (83.2)	-52.2 (56.1)	-33.1 (82.9)	-31.9 (26.6)	-72.8 (82.0)	2.3 (43.3)	-77.0 (99.9)
Genius								
Número de erros	-11.1 (9.2)*	-2.1 (6.2)	-9.5 (9.4)*	-0.3 (6.7)	-7.7 (12.6)	-4.2 (5.4)*	-4.6 (14.6)	0.5 (6.4)*
Amplitude da sequência	3.3 (2.0)*	0.9 (2.0)	2.3 (1.7)*	0.2 (1.9)	1.3 (1.4)	2.7 (3.4)*	1.3 (1.9)	1.0 (2.3)*
Pontuação	538.5 (248.1)*	118.2 (290.2)	370.0 (228.2)*	-6.3 (191.9)	291.4 (229.3)	349.8 (455.8)*	173.8 (191.3)	47.4 (210.6)*

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹Média (Desvio Padrão); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Em relação ao *Timing Coincident*, TRS e TRF não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção (β -25.5, 95% IC [-10.6; 47.31], $p = 0.296$, d Cohen = -0.12; β -8.8, 95% IC [-60.7; 20.9], $p = 0.196$, d Cohen = -0.06; β -1.0, 95% IC [-95.6; 31.56], $p = 0.476$, d Cohen = 0.14, respectivamente), períodos (β -6.8, 95% IC [-53.74; 39.96], $p = 0.777$, d Cohen = -0.11; β -18.89, 95% IC [-65.9; 28.18], $p = 0.442$, d Cohen = -0.16; β 3.31, 95% IC [-1.03; 7.65], $p = 0.141$, d Cohen = -0.11, respectivamente) ou tempos (β -1.33, 95% IC [-25.2; 22.50], $p = 0.914$, d Cohen = -0.07; β -14.69, 95% IC [-38.7; 9.32], p

= 0.246, d Cohen = -0.08; β 1.10, 95% IC [-1.59; 3.80], p = 0.425, d Cohen = 0.24, respectivamente). Tal resultado pode estar relacionado com a grande variabilidade de resposta dos participantes nos testes relacionados com velocidade de processamento e atenção.

8.4 COMPARAÇÕES ENTRE NÚMEROS DE SESSÕES E EFEITOS DA INTERVENÇÃO

As comparações das mensurações entre o *baseline* (T0) e T1 (primeira sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 1), T5 (primeira sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 2), T2 (quinta sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 1), T6 (quinta sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 2), T3 (décima sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 1) e T7 (décima sessão de ETCC anódica ativa ou placebo + TC por RV no período 2) para o número de labirintos sugerem diferença estatisticamente significativa entre o *baseline* e a quinta sessão com tamanho de efeito moderado (d Cohen = 0.52), tanto para o grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV quanto para o grupo com ETCC placebo + TC por RV, indicando que pode não ter ocorrido efeito suficientemente superior da intervenção ativa sobre a placebo com até cinco sessões. A tabela 12 descreve os valores de beta e de p encontrados para o número de labirintos.

No entanto, a diferença de T0 na décima sessão foi estatisticamente significativa apenas para o grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV com tamanho de efeito moderado (d Cohen = 0.59), sugerindo que após um período de intervenção mais longo, ocorreu um resultado positivo mais pronunciado no desempenho nos labirintos para os participantes alocados a esse grupo no período 1 ou 2 do ensaio clínico. Ou seja, os efeitos da intervenção ativa parecem ser maiores do que os observados para ETCC placebo + TC por RV quando o número de sessões é igual a dez sessões. A figura 11 ilustra as diferenças de média e o erro padrão para o número de labirintos após uma, cinco e dez sessões nos dois períodos do ensaio clínico.

Similarmente, para variável de amplitude de sequência no Genius, foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para o grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV no período 1 ou 2 do ensaio clínico apenas após décima sessão e com tamanho de efeito moderado (β 2.0, 95% IC [0.5; 3.5], p = 0.011, d Cohen = 0.60).

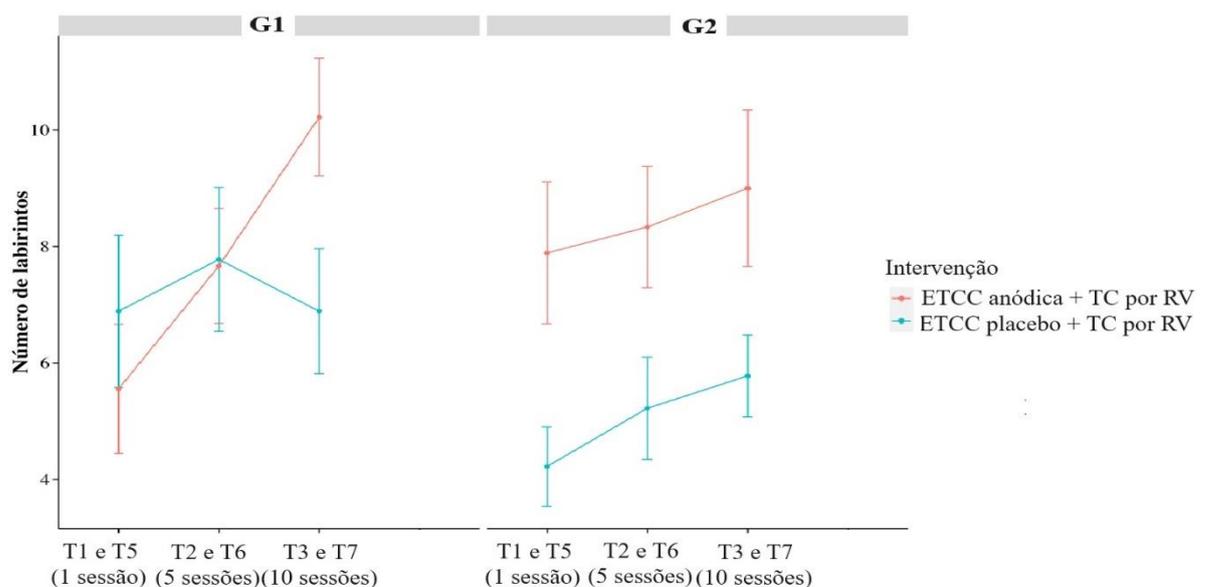
Tabela 12 – Valores de beta, intervalo de confiança e de p para a variável número de labirintos mensurada em T0, T1, T5, T2, T6, T3 e T7 (primeira, quinta e décima sessões).

Características	Número de labirintos		Tempo médio por labirinto	
	Beta (95% IC) ¹	Valor p	Beta (95% IC) ¹	Valor p
ETCC anódica ativa + TC por RV	-0.1 (-2.0, 1.7)	0.884	-21.5 (-59.3, 16.2)	0.260
Sessões				
T0	—	—	—	—
T1 e T5	1.1 (-0.5, 2.7)	0.164	-23.5 (-54.7, 7.7)	0.138
T2 e T6	2.0 (0.5, 3.6)	0.011*	-40.6 (-71.7, -9.4)	0.011*
T3 e T7	1.9 (0.3, 3.4)	0.019*	-53.7 (-84.9, -22.5)	<0.001*
ETCC anódica ativa + TC por RV * Sessões				
T1 e T5	1.3 (-0.9, 3.6)	0.253	-5.2 (-50.4, 39.9)	0.820
T2 e T6	1.6 (-0.6, 3.9)	0.152	-2.9 (-48.1, 42.2)	0.898
T3 e T7	3.4 (1.2, 5.7)	0.003*	-4.8 (-50.0, 40.3)	0.832

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos. T1 – primeira sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1; T5 – primeira sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2; T2 – quinta sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1; T6 – quinta sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2; T3 – décima sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1; T7 – décima sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2.

Figura 11 – Diferenças de média e o erro padrão para o número de labirintos após uma, cinco e dez sessões.

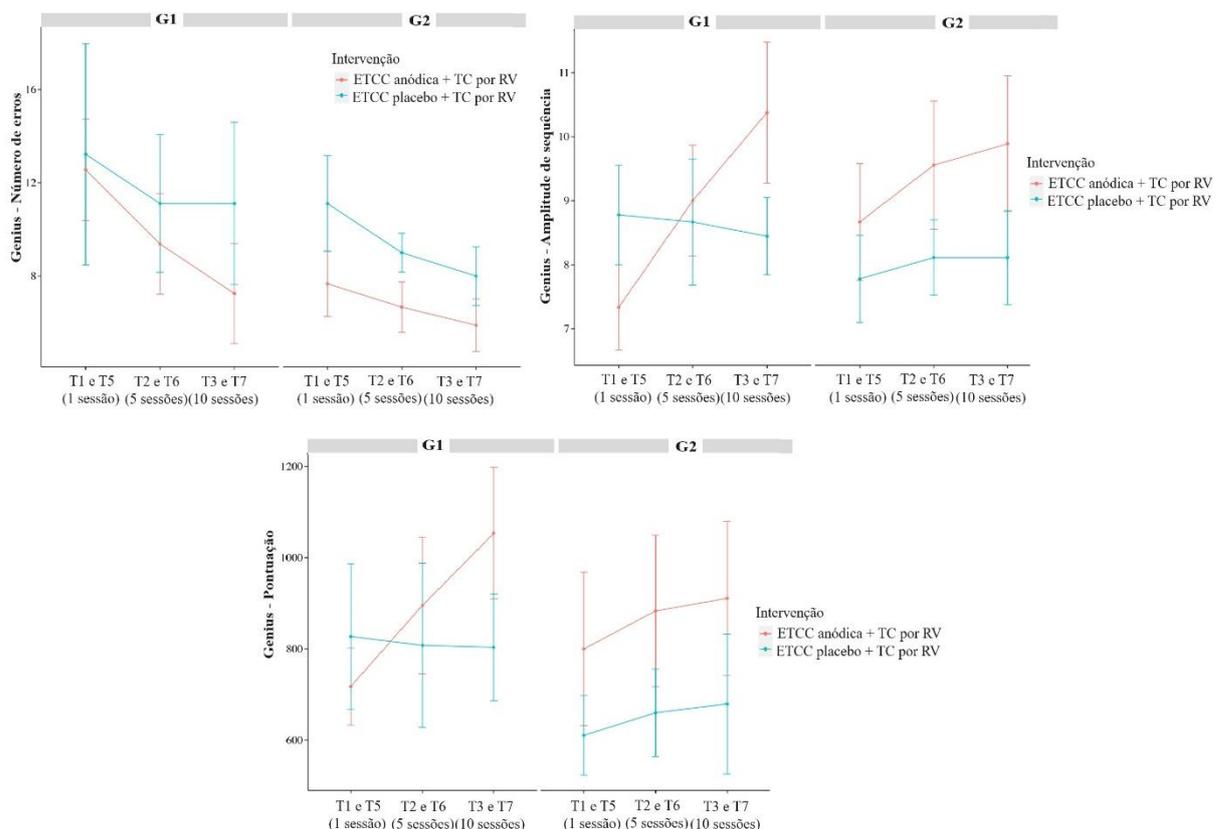


Fonte: a autora, 2023.

Legenda: G1 – ETCC anódica ativa + TC por RV, G2 – ETCC placebo + TC por RV.

Diferenças estatisticamente significativas foram observadas também para as variáveis pontuação no Genius e número de erros, apenas o grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV entre o *baseline* e a quinta (d Cohen = 0.46), *baseline* e décima sessões (d Cohen = 0.59) no período 1 e 2 do ensaio clínico, ambos com tamanho de efeito moderado. Dessa forma, diferente do observado para a variável de labirinto, os efeitos da ETCC anódica ativa + TC por RV em comparação com o placebo foram identificados logo após cinco sessões, sugerindo que um melhor desempenho em algumas atividades com memória operacional e atenção podem ocorrer antes do que para atividades com maior componente de FE (por exemplo: labirinto). A tabela 13 descreve os valores de beta e de p encontrados para variável número de erros e pontuação no Genius. A figura 12 ilustra as diferenças de média e o erro padrão para variáveis do Genius após uma, cinco e dez sessões.

Figura 12 – Diferenças de média e o erro padrão para variáveis do Genius após uma, cinco e dez sessões.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: G1 – ETCC anódica ativa + TC por RV, G2 – ETCC placebo + TC por RV.

Além disso, foram identificadas diferenças entre T0 e a primeira sessão de ETCC anódica ativa + TC por RV para a variável de número de erros no Genius com tamanho de efeito

moderado (d Cohen = 0.54) (Tabela 13). A interação entre o ETCC anódica ativa + TC por RV e a primeira sessão (T1/T6) indica que a intervenção ocasionou uma redução significativa no número de erros em comparação com a ETCC placebo + TC por RV, ou seja, melhorou a acurácia nessa variável. O mesmo resultado foi observado após a quinta (d Cohen = 0.55) e décimas sessões (d Cohen = 0.60) de ETCC anódica ativa + TC por RV, também com tamanho de efeito moderado. No entanto, devido ausência de outras variáveis indicando o mesmo resultado não é possível afirmar que a intervenção ativa possui efeito consistente logo após uma única sessão.

Tabela 13 – Valores de beta, intervalo de confiança e de p para variáveis número de erros e pontuação no Genius mensuradas em T0, T1, T5, T2, T6, T3 e T7 (primeira, quinta e décima sessões).

Características	Número de erros		Pontuação no Genius	
	Beta (95% IC) ¹	Valor p	Beta (95% IC) ¹	Valor p
ETCC anódica ativa + TC por RV	6.5 (1.3, 11.6)	0.014*	-135.7 (-341.1, 69.6)	0.193
Sessões				
T0	—	—	—	—
T1 e T5	1.0 (-3.3, 5.2)	0.654	114.4 (-55.0, 283.8)	0.183
T2 e T6	-1.1 (-5.4, 3.1)	0.595	129.5 (-39.9, 298.9)	0.132
T3 e T7	-1.6 (-5.9, 2.6)	0.446	137.0] (-32.5, 306.4)	0.112
ETCC anódica ativa + TC por RV * Sessões				
T1 e T5	-8.5 (-14.7, -2.4)	0.007*	175.6 (-70.0, 421.2)	0.159
T2 e T6	-8.7 (-14.9, -2.5)	0.007*	290.5 (42.7, 538.3)	0.022*
T3 e T7	-9.6 (-15.8, -3.4)	0.003*	372.3 (124.5, 620.2)	0.004*

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos. T1 – primeira sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1; T5 – primeira sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2); T2 – quinta sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1; T6 – quinta sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2; T3 – décima sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 1); T7 – décima sessão de ETCC ativa ou placebo + TC por RV no período 2.

8.5 COMPARAÇÕES DA INTERFERÊNCIA DA BDI E BRUMS NAS AVALIAÇÕES EM T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7 E T8

A tabela 14 descreve os valores de beta, intervalo de confiança, valor p e tamanho de efeito para as interações entre BDI e as variáveis mensuradas no ensaio clínico que apresentaram efeito estatisticamente significativo.

Tabela 14 – Valores de beta, intervalo de confiança, valor p e tamanho de efeito (d Cohen) para as interações entre BDI e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.

Variável	BDI		ETCC ativa + TC por RV		BDI*ETCC ativa + TC por RV	
	Beta (95% IC) ¹ , valor p	d	Beta (95% IC) ¹ , valor p	D	Beta (95% IC) ¹ , valor p	D
DOI	-0.1 (-0.1 – -0.01), $p = 0.039^*$	-0.66	1.3 (0.2 – 2.3), $p = 0.020^*$	0.68	0.0 (-0.1 – 0.05), $p = 0.931$	-0.03
AR ponderado	-0.1 (-0.2 – -0.1), $p = 0.000^*$	-1.01	0.5 (-0.3 – 1.4), $p = 0.233$	0.35	0.0 (-0.04 – 0.04), $p = 0.886$	-0.04
IMO	-0.4 (-0.7 – -0.1), $p = 0.007^*$	-0.74	9.1 (3.9 – 14.2), $p = 0.001^*$	0.97	-0.2 (-1.5 – 48.5), $p = 0.147$	-0.42
TTB	-6.5 (-10.8 – -2.3), $p = 0.004^*$	-0.77	-210.2 (-287.6 – -132.9), $p = 0.000^*$	-1.45	5.5 (1.7 – 9.2), $p = 0.007^*$	0.78
TTB-A	-6.6 (-9.6 – -3.6), $p = 0.000^*$	-1.2	-193.4 (-355.4 – -131.5), $p = 0.000^*$	-1.67	6.1 (3.0 – 9.1), $p = 0.000^*$	1.07
QOLIBRI – Emoções	-1.3 (-2.1 – -0.4), $p = 0.004^*$	-0.72	-23.9 (-49.6 – 1.8), $p = 0.072$	-0.45	1.7 (0.4 – 2.9), $p = 0.012^*$	0.63
QOLIBRI – Relações sociais	-0.5 (-1.7 – 0.7), $p = 0.402$	-0.25	-20.4 (-55.4 – 14.6), $p = 0.258$	-0.31	1.9 (0.2 – 3.7), $p = 0.032^*$	0.59
Número de labirintos	-0.1 (-0.2 – 0.0), $p = 0.108$	-0.40	4.4 (2.4 – 6.3), $p = 0.000^*$	1.19	-0.1 (-0.2 – 0.01), $p = 0.037^*$	-0.62

Fonte: a autora, 2023.

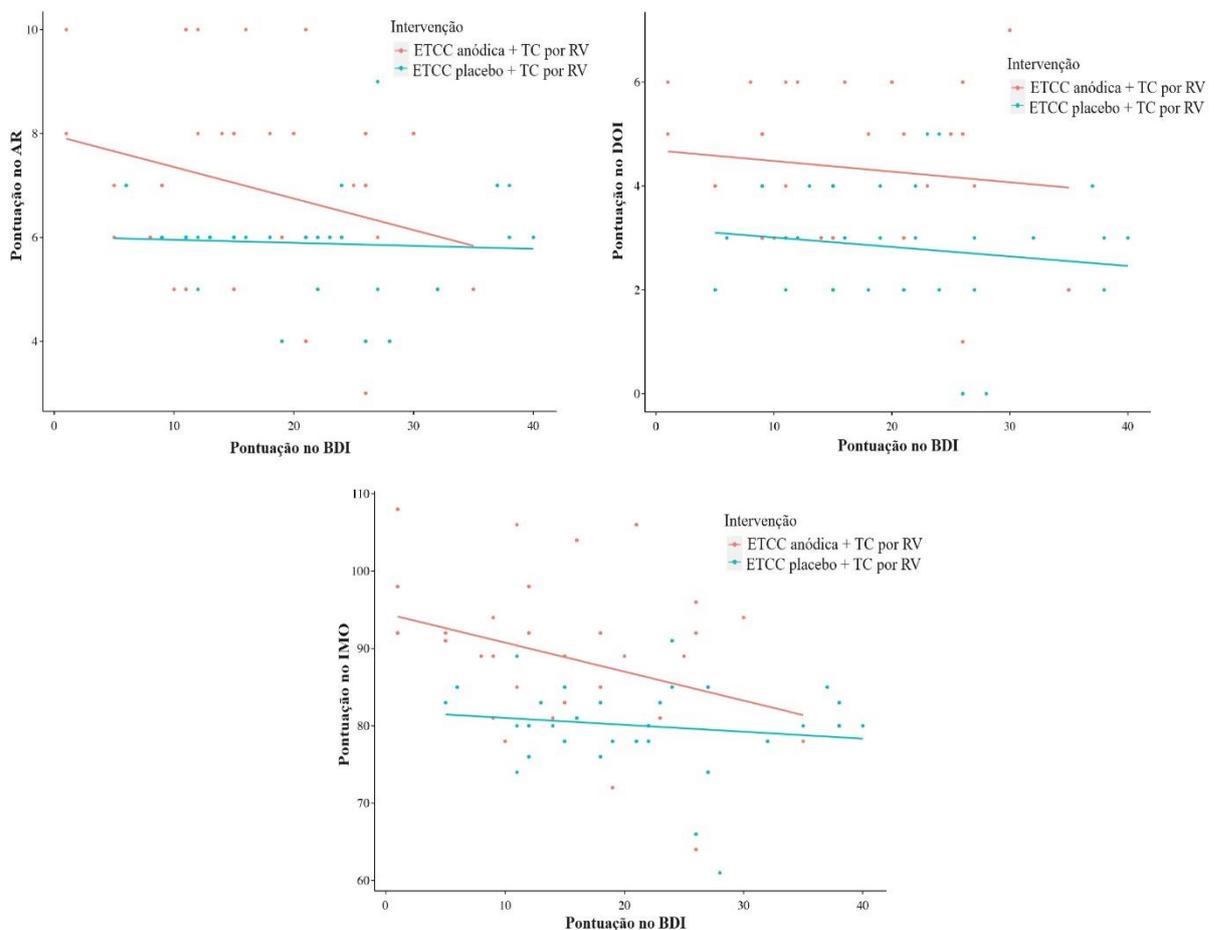
Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Conforme descrito em parágrafos anteriores, os participantes apresentaram sintomas depressivos moderados em T0, a pontuação na variável BDI foi reduzida no grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV em ambos os períodos do ensaio clínico e aumentou no período de

seguimento, sugerindo efeitos da intervenção ativa sobre essa variável de curto e longo prazo. Com isso, a observação do nível de interferência da BDI nas variáveis mensuradas descreve melhor o comportamento das variáveis dependentes frente ao nível de sintomas depressivos e à intervenção aplicada.

Dessa forma, foi encontrado efeito significativo negativo da pontuação na BDI sobre os desfechos DOI, AR ponderado e IMO. Este resultado indica que quando a pontuação no BDI aumenta, ocorre uma redução de 0.4 unidades em tais variáveis, independentemente da intervenção com ETCC anódica ativa + TC por RV. O resultado sugere que participantes que apresentam sintomas mais graves de depressão tendem a apresentar um desempenho inferior em atividades que requerem atenção e memória operacional. A figura 13 se trata de um gráfico de dispersão para os grupos do ensaio clínico que demonstra a interação entre BDI *versus* DOI, AR e IMO.

Figura 13 – Gráfico de dispersão para os grupos do ensaio clínico e interação entre BDI e DOI, AR e IMO.



Fonte: a autora, 2023.

Legenda: G1 – ETCC anódica ativa + TC por RV, G2 – ETCC placebo + TC por RV.

No entanto, observou-se também que quando os participantes receberam a ETCC anódica ativa + TC por RV ao longo do ensaio clínico ocorreu um melhor desempenho nos testes supracitados, independentemente do nível de depressão. Este resultado sugere que a intervenção ativa pode modular o efeito negativo dos sintomas depressivos na atenção e memória operacional, indicando um importante papel da ETCC anódica em ambos os aspectos cognitivos e emocionais.

Na figura é possível observar a variabilidade de respostas dos indivíduos com TCE à intervenção bem como inclinação das retas para interação com a BDI. Sobre a inclinação das retas, é importante ressaltar que a reta para intervenção com ETCC anódica + TC por RV possui maior inclinação, indicando uma relação mais clara entre a intervenção, as variáveis cognitivas e a pontuação em BDI e demonstrando que quando a pontuação nas variáveis cognitivas é maior, o nível de sintomas depressivos é menor.

Nenhuma interferência da BDI foi identificada para variáveis SNL (β 0.0, 95% IC [1.35; 3.37], $p = 0.193$, d Cohen = 0.21) e COD (β -0.1, 95% IC [-0.42; -0.007], $p = 0.720$, d Cohen = 0.26), o que pode indicar ausência de interferência no desempenho em tais atividades, apesar do SNL estar relacionado com atenção e memória operacional.

Foi encontrado efeito significativo negativo do BDI no desfecho TTB e interação significativa com a ETCC anódica ativa + TC por RV (Tabela 14). Com isso, há um aumento de 6.5 unidades para o grupo com ETCC placebo + TC por RV, enquanto para o grupo com ETCC anódica ativa + TC por RV o aumento no TTB foi de apenas 1 ponto a cada unidade de redução no BDI. Ou seja, o resultado sugere que participantes com maior nível de sintomas depressivos apresentaram desempenho inferior no TTB.

Adicionalmente, quando a ETCC anódica ativa + TC por RV está presente, o efeito dos sintomas depressivos (i.e., aumento na pontuação de BDI) na variável TTB é atenuado, demonstrando com resultado estatisticamente significativo que a intervenção ajuda a melhorar o desempenho em atividades que requerem atenção e FE e interage com a depressão para redução de seus níveis. Nenhuma interação da BDI nas variáveis TTA e TCPS foi identificada (β -0.6, 95% IC [-63.3; 11.39], $p = 0.638$, d Cohen = 0.16; β -0.1, 95% IC [-0.23; 2.71], $p = 0.616$, d Cohen = 0.12, respectivamente).

O mesmo resultado estatisticamente significativo foi observado para variável de nível de interferência TTB-TTA, sugerindo que os sintomas depressivos podem influenciar o desempenho dos participantes. Dessa forma, para o grupo com ETCC placebo + TC por RV houve aumento de 6.6 unidades para cada unidade do BDI, enquanto quando os participantes receberam a ETCC anódica ativa + TC por RV, o aumento da interferência TTB-TTA foi de

apenas 0.5 pontos a cada unidade de BDI, indicando que o efeito da depressão é atenuado no grupo com intervenção ativa através de modulação dos sintomas depressivos (Tabela 14).

Para o desfecho QOLIBRI - Emoções, foi encontrado efeito significativo negativo do BDI, sugerindo que o aumento na pontuação do BDI está associado com a redução na variável em questão, independente do grupo. Foi identificada também interação significativa com ETCC anódica ativa + TC por RV, indicando que quando a intervenção está presente, o efeito dos sintomas depressivos na redução da variável QOLIBRI – Emoções é atenuado (Tabela 14).

Para o desfecho QOLIBRI – Relações sociais, não foi encontrado efeito estatisticamente significativo (Tabela 14). Apesar disso, observou-se que a interação entre BDI e ETCC anódica ativa + TC por RV foi estatisticamente significativa, sugerindo que a intervenção pode influenciar positivamente o efeito dos sintomas depressivos no desfecho QOLIBRI – Relações sociais, atenuando possíveis efeitos negativos (Tabela 14). Os demais domínios da QOLIBRI não apresentaram interferência da BDI (Vida diária e autonomia: β 0.0, 95% IC [-38.8; 21.17], $p = 0.971$, d Cohen = 0.36; Autocuidado: β 0.9, 95% IC [-6.19; 70.81], $p = 0.300$, d Cohen = 0.21; Cognição: β -0.4, 95% IC [-16.22; 10.66], $p = 0.196$, d Cohen = 0.18).

Para variável de número de labirintos, foi identificada interação entre a pontuação no BDI e a ETCC anódica ativa + TC por RV. Assim, quando há um aumento na pontuação do BDI na ocorrência da intervenção, é observada uma redução de 0.1 unidades no número de labirintos de forma estatisticamente significativa (Tabela 14). Tal resultado sugere que a intervenção pode influenciar a relação entre sintomas depressivos e o número de labirintos realizados, atenuando o impacto negativo da depressão. Nenhuma interação da BDI foi identificada para variável Genius (Número de erros: β 0.0, 95% IC [-30.99; 2.09], $p = 0.805$, d Cohen = 0.08; Amplitude de sequência: β 0.0, 95% IC [-2.48; 1.21], $p = 0.693$, d Cohen = 0.15; Pontuação: β 1.6, 95% IC [-418.79; 40.69], $p = 0.753$, d Cohen = 0.18).

Em geral, os resultados sugerem que os sintomas de depressão apresentam um impacto nas funções cognitivas e qualidade de vida (emoções e relações sociais) mensuradas pelas variáveis citadas. No entanto, a ETCC anódica ativa + TC por RV parece agir positivamente mitigando tais efeitos negativos da depressão, modulando a relação entre ela e o desempenho nas atividades e melhorando o resultado dos participantes em atividades que requerem atenção, memória operacional e FE ou mesmo reduzindo efeitos negativos na qualidade de vida.

Além disso, para as variáveis que apresentaram resultados estatisticamente significativos para interação entre sintomas depressivos e intervenção, sugere-se que a ETCC anódica ativa + TC por RV pode apresentar um efeito diferente a depender dos níveis de depressão iniciais dos participantes.

Sobre a interferência dos domínios da BRUMS nas variáveis mensuradas durante o ensaio clínico, foi possível identificar uma redução média de 0.1 unidades nas variáveis AR ponderada e aumento de 10.1 unidades de desempenho em TTB para cada unidade de aumento na BRUMS - Depressão, de forma estatisticamente significativa. Adicionalmente, a ETCC anódica ativa + TC por RV parece influenciar positivamente o resultado na AR ponderada, e a interação entre sintomas depressivos e intervenção demonstra que o efeito da ETCC anódica ativa + TC por RV pode variar de acordo com os níveis de depressão. A tabela 15 descreve os valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS e as variáveis mensuradas no ensaio clínico que apresentaram efeito estatisticamente significativo.

Tabela 15 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS depressão e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.

Variável	BRUMS – Depressão		ETCC ativa + TC por RV		BRUMS*ETCC ativa + TC por RV	
	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>d</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>
AR ponderado	-0.1 (-0.2 – 0.03), <i>p</i> = 0,009*	-0.72	0.9 (0.3 – 1.4), <i>p</i> = 0.005*	0.81	0.1 (-0.1 – 0.2), <i>p</i> = 0.353	0.26
TTB	-3.4 (-10.7 – 3.8), <i>p</i> = 0.355	-0.23	-122.9 (-183.6 – -62.3), <i>p</i> = 0.002*	-1.11	6.4 (-2.6 – 15.4), <i>p</i> = 0.170	0.39
Pontuação Genius	1.3 (-18.0 – 20.7), <i>p</i> = 0.892	0.04	312.3 (149.0 – 475.7), <i>p</i> = 0.005	1.07	-23.2 (-47.1 – 0.7), <i>p</i> = 0.063	-0.54

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Já para variável pontuação no Genius, o resultado sugere que a depressão não interfere na nessa variável de forma estatisticamente significativa, mas que o efeito conjunto da BRUMS e ETCC anódica ativa + TC por RV é estatisticamente significativo (Tabela 15). Tal resultado indica que os participantes com maiores níveis de sintomas depressivos podem responder de maneira diferente à intervenção ETCC anódica ativa + TC por RV em comparação com aqueles que têm sintomas menos intensos. Nenhuma outra variável demonstrou interferência estatisticamente significativa da depressão mensurada pela BRUMS (Apêndice D), mas a intervenção ativa está relacionada a uma melhora na pontuação de algumas das variáveis, independente dos níveis de depressão.

A fadiga mensurada pela BRUMS não apresentou interferência estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis mensuradas (Apêndice D). No entanto, para o domínio de confusão mental da BRUMS, foi observado que ocorre redução na pontuação das variáveis AR ponderada, COD e QOLIBRI – Cognição para cada aumento na pontuação de confusão mental, mas que a ETCC anódica ativa + TC por RV possui efeito positivo sobre a AR ponderada, reduzindo a interferência da fadiga nessa variável (Tabela 15).

A tabela 16 descreve os valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS confusão mental e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.

Tabela 16 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS confusão mental e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.

Variável	BRUMS – Confusão mental		ETCC ativa + TC por RV		BRUMS*ETCC ativa + TC por RV	
	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>d</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>
AR ponderado	-0.1 (-0.2 – -0.01), <i>p</i> = 0.032*	-0.55	0.9 (0.3 – 1.6), <i>p</i> = 0.009*	0.76	0.05 (-0.06 – 0.15), <i>p</i> = 0.396	0.24
Códigos ponderado	-0.1 (-0.2 – -0.01), <i>p</i> = 0.039*	-0.55	-0.02 (-0.8 – 0.8), <i>p</i> = 0.953	-0.02	0.1 (-0.01 – 0.3), <i>p</i> = 0.074	0.51
QOLIBRI – Cognição	-1.8 (-3.0 – -0.5), <i>p</i> = 0.007*	-0.71	3.2 (-5.6 – 12.0), <i>p</i> = 0.482	0.20	0.8 (-0.6 – 2.3), <i>p</i> = 0.263	0.31
Pontuação Genius	-1.6 (-22.4 – 19.2), <i>p</i> = 0.878	-0.04	310.7 (171.4 – 450.1), <i>p</i> = 0.000*	1.26	-27.1 (-50.8 – -3.5), <i>p</i> = 0.029*	-0.64

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Já para pontuação no Genius, observou-se ausência de efeito estatisticamente significativo da confusão mental nessa variável (Tabela 16), mas resultado estatisticamente significativo para o efeito conjunto da confusão mental e da ETCC anódica ativa + TC por RV na pontuação no Genius, sugerindo que a intervenção pode ter um efeito diferente a depender dos níveis de confusão mental. O mesmo resultado foi observado para variável tempo médio por labirinto em relação ao domínio de tensão da BRUMS (β 5.6, 95% 95% IC [0.2; 10.9], *p* = 0.000, *d* Cohen = 0.57). Nenhuma outra variável demonstrou interferência estatisticamente

significativa da confusão mental ou tensão mensuradas pela BRUMS (Apêndice D, respectivamente).

A variável COD ponderada apresentou redução de 0.2 unidades para cada unidade de aumento no domínio de raiva da BRUMS. Além disso, observou-se resultado estatisticamente significativo para efeito conjunto da raiva e da ETCC anódica ativa + TC por RV na variável em questão, demonstrando que a intervenção pode ter um efeito diferente de acordo com os níveis de raiva apresentado pelo participante. Para variável QOLIBRI – Cognição observou-se resultado estatisticamente significativo da raiva nessa variável, onde ocorre uma redução na pontuação para cada unidade de aumento do domínio raiva. Nenhuma outra variável demonstrou interferência estatisticamente significativa da raiva mensurada pela BRUMS (Apêndice D). A tabela 17 descreve os valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS raiva e as variáveis mensuradas no ensaio clínico.

Tabela 17 – Valores de beta, intervalo de confiança e valor *p* para as interações entre BRUMS raiva e as variáveis mensuradas; no ensaio clínico.

Variável	BRUMS – Raiva		ETCC ativa + TC por RV		BRUMS*ETCC ativa + TC por RV	
	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>	Beta (95% IC) ¹ , valor <i>p</i>	<i>D</i>
Códigos ponderado	-0.2 (-0.3 – -0.04), <i>p</i> = 0.015*	-0.67	0.1 (-0.5 – 0.7), <i>p</i> = 0.713	0.10	0.2 (0.04 – 0.3), <i>p</i> = 0.019*	0.69
QOLIBRI – Cognição	-2.2 (-3.7 – -0.7), <i>p</i> = 0.005*	-0.77	5.6 (-1.0 – 12.2), <i>p</i> = 0.104	0.46	0.7 (-1.0 – 2.4), <i>p</i> = 0.445	0.21

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: ¹IC (Intervalo de confiança); N – tamanho amostral; * – resultados estatisticamente significativos.

Para interferência do vigor mensurado pela BRUMS, foi identificado aumento estatisticamente significativo na variável AR ponderada para cada unidade de aumento no vigor (β 1.6, 95% 95% IC [0.7; 2.4], *p* = 0.001, *d Cohen* = 0.42), acompanhado de interação estatisticamente significativa para o efeito conjunto do vigor e ETCC anódica ativa + TC por RV (β 0.1, 95% 95% IC [0.02; 0.22], *p* = 0.018, *d Cohen* = 0.61). Esse resultado sugere que diferentes níveis de vigor podem estar relacionados com diferentes respostas à intervenção. Não foram observadas interferências do vigor nas demais variáveis (Apêndice D).

Não foram observadas interações estatisticamente significantes da BDI com as variáveis de *Timing Coincident*, TRS e TRF, as quais envolvem velocidade de processamento para

execução. O mesmo resultado ocorreu para a interferência dos domínios da BRUMS nessas variáveis, a qual não foi estatisticamente significativa.

8.5 EVENTOS ADVERSOS

A intervenção para ambos os grupos (G1 ou G2) e períodos (1 ou 2) foi bem tolerada devido ausência de eventos adversos graves. A aplicação do QEA após cada sessão de intervenção indicou os seguintes eventos adversos: sensação formigamento sob o eletrodo (66.5%) e/ou sensação de prurido (43.2%) em intensidade leve; dor de cabeça transitória e leve após duas ou três sessões de intervenção (3.5 %) e fadiga leve após três sessões não consecutivas de intervenção (2.9%). Os eventos adversos descritos acima foram observados em ambos os grupos (G1 ou G2) e períodos do ensaio clínico, sem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.999$).

9 DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico investigou os efeitos da ETCC anódica associada ao TC por RV na memória operacional, atenção, FE, sintomas depressivos e qualidade de vida de indivíduos com TCE em fase crônica, através de mensurações de variáveis relacionadas com tais funções e que foram coletadas em diferentes tempos do estudo. A memória operacional, atenção e FE são funções cognitivas cruciais, que desempenham um papel fundamental no processamento de informações e no desempenho em atividades de vida diária. Estudos anteriores indicam que indivíduos com TCE frequentemente enfrentam déficits crônicos em tais funções, o que pode afetar significativamente a qualidade de vida (ASHMAN et al., 2006; DAMS-O'CONNOR; GORDON, 2010; KIM et al., 2021; KHAN; BAGULEY; CAMERON, 2003), o que está de acordo com o demonstrado pelos níveis iniciais de qualidade de vida para a amostra incluída no presente ensaio clínico.

Além disso, sintomas depressivos também estão presentes nessa população e estão relacionados com redução de qualidade de vida e maior tempo de recuperação para reintegração social (ASHMAN et al., 2006; DAMS-O'CONNOR; GORDON, 2010; KIM et al., 2021; KHAN; BAGULEY; CAMERON, 2003). Esses fatores fazem com que os resultados encontrados no presente ensaio clínico sejam de grande relevância para a área do conhecimento em reabilitação após TCE e para o grande contingente de indivíduos impactados por esse tipo de trauma todos os anos e em diversas partes do mundo.

A relevância dos resultados pode ser primeiramente observada através da análise do perfil de indivíduos que compuseram a amostra. Os participantes deste ensaio clínico foram, em média, adultos jovens com déficits de longo prazo que geravam efeitos negativos sobre suas atividades de vida diária e funcionalidade. O perfil dos indivíduos incluídos no estudo está de acordo com a literatura atual (FAUL; CORONADO, 2015; OPPELT et al., 2018; MATHIAS; MANSFIELD, 2005; SKANDSEN et al., 2010; WHITENECK et al., 2004; PONSFORD et al., 2004), denotando não apenas grande importância para os resultados observados no estudo, mas também a necessidade de conhecimento sobre técnicas que podem contribuir para melhora de aspectos cognitivos e emocionais e, conseqüentemente, com a redução do impacto do TCE na qualidade de vida e no retorno à vida social.

Os resultados identificados a partir das comparações entre os grupos, períodos e tempos do ensaio clínico sugerem efeitos positivos da intervenção nos participantes alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV. As variáveis com resultado estatisticamente significativo e

tamanho de efeito moderado a grande incluíram DOI, SLN, AR, IMO, TTB, Labirinto e Genius, sugerindo uma possível associação com um melhor desempenho em testes que utilizam memória operacional, atenção e FE em indivíduos com TCE em fase crônica. Tais resultados indicam que a ETCC anódica, quando associada ao TC, pode ser uma ferramenta útil para reabilitação desses indivíduos ainda que na fase crônica após o trauma e constitui uma opção terapêutica que pode ser aplicada em casos em que um platô de melhora foi atingido pelo indivíduo e não são observadas novas melhoras frente ao tratamento padrão. O objetivo é impulsionar a neuroplasticidade com a ETCC anódica. Além disso, tendo em vista a heterogeneidade das lesões advindas do TCE, graus de acometimento e funções prejudicadas, os resultados observados sugerem a ETCC anódica como uma intervenção a ser utilizada para recuperação de indivíduos que podem não apresentar benefícios com outros tipos de intervenção.

Estudos realizados previamente para avaliação dos efeitos da ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo na atenção, memória operacional e FE (KANG; KIM; PAIK, 2012; LESNIAK et al., 2014; O'NEIL-PIROZZI et al., 2016; SACCO et al., 2016; ULAM et al., 2015) também sugerem indícios de resultados positivos desse tipo de intervenção em indivíduos com TCE moderado a grave (AHORSU et al., 2021; ANDREWS et al., 2011; BONANNO et al., 2022; JONES et al., 2017; SACCO et al., 2016a).

Em um estudo piloto, Kang, Kim e Paik (2012) avaliaram o efeito de uma única sessão de ETCC anódica com 2mA sobre o CPFDL esquerdo e 20 minutos de duração, observando melhorias na atenção imediatamente após a intervenção. No entanto, os resultados positivos não foram mantidos após três ou 24 horas. O estudo de Ulam et al., (2015) sugere que, após dez sessões de ETCC anódica no CPFDL esquerdo ocorrem mudanças na atividade cerebral de indivíduos com TCE, as quais foram correlacionadas com melhora do desempenho em testes neuropsicológicos de atenção, memória operacional e FE que, no entanto, não foram estatisticamente significativas quando comparadas com o grupo controle. O estudo utilizou uma amostra relativamente pequena, o que pode explicar a observação de melhorias, mas falta de poder estatístico para detecção das diferenças entre os grupos.

Por sua vez, Lesniak et al., (2014) aplicaram ETCC anódica no CPFDL esquerdo e sugerem melhor desempenho na atenção e memória no grupo de indivíduos com TCE que recebeu a intervenção, sem significância estatística entre os grupos. Os resultados diferentes encontrados no estudo de Lesniak et al., (2014) podem estar relacionados com os parâmetros utilizados para ETCC, os quais foram 1mA de intensidade e apenas 10 minutos de intervenção, podendo ser suficientemente diferente para gerar melhorias em menor grau e, portanto, não

detectáveis pelos testes estatísticos utilizados para diferenciar os grupos do estudo. Já de acordo com o estudo de O-Neil-Pirozzi et al., (2016), após três sessões de ETCC anódica com 2mA e 20 minutos de duração, indivíduos com TCE e neurotípicos demonstraram melhorias na memória operacional. O resultado foi acompanhado por aumento da atividade elétrica no CPFDL, um indicativo de ação da ETCC anódica.

Além dos resultados supracitados, a ETCC anódica tem mostrado efeitos positivos na memória operacional e atenção de indivíduos saudáveis (FREGNI et al., 2005; NELSON et al., 2014; ZAEHLE et al., 2011), após AVC (HARA et al., 2021; KANG et al., 2009), Alzheimer (BYSTAD et al., 2016; CHEN et al., 2022), Parkinson (DORUK et al., 2014; MANENTI et al., 2018), Esclerose Múltipla (GHOLAMI et al., 2021), dentre outros acometimentos neurológicos. Similarmente, uma metanálise publicada sobre os efeitos da ETCC anódica na memória operacional em indivíduos com alterações neuropsiquiátricas sugere que a aplicação dessa intervenção no CPFDL gera resultados positivos na nesse componente cognitivo (HILL et al., 2016).

Adicionalmente, estudos anteriormente publicados apontam para melhorias no planejamento após ETCC anódica através da ativação do CPFDL esquerdo e de áreas associadas no circuito frontoestriatal por meio do aumento da excitabilidade e fortalecimento de conexões sinápticas neuronais, aumentando a capacidade de adaptação e de criação de estratégias eficientes (CAZALIS et al., 2003; GOUVEIA et al., 2007; NITSCHKE et al., 2003). Dockery et al., (2009) sugerem que um protocolo de ETCC pode facilitar a aquisição de habilidades de planejamento em indivíduos com traumas nos lobos frontais. O presente ensaio clínico está de acordo com tais publicações, pois demonstrou efeito positivo da ETCC anódica + TC or RV em atividades do Labirinto, as quais utilizam planejamento para resolução dos desafios propostos no teste.

Os resultados observados no presente ensaio clínico e nos estudos supracitados são consistentes com a região cortical estimulada (i.e., CPFDL esquerdo), dada a função direta e indireta que essa região exerce nos processos cognitivos relacionados com a memória operacional, atenção, FE e velocidade de processamento (AHORSU et al., 2021; BÉDARD et al., 2014; GHANAVATI et al., 2019; NEJATI; SALEHINEJAD; NITSCHKE, 2018). O CPFDL é uma região conhecida como um centro da FE que coordena funções necessárias para integração de processos cognitivos distintos (KATSUKI; CONSTANTINIDIS, 2014), sendo amplamente utilizada como alvo em estudos que objetivam melhorar tais funções (HARA et al., 2021). Metanálises com neuroimagem têm demonstrado ativação consistente do CPFDL durante atividades de memória operacional e atenção (CURTIS; D'ESPOSITO, 2003; WAGER

et al., 2004). Além disso, estudos anteriores também demonstraram que a ETCC anódica é capaz de reduzir os níveis de GABA no CPFDL, estando essa redução associada com maiores taxas de acurácia em atividades de memória operacional (MICHELS et al., 2012; YOON et al., 2016).

Os resultados observados no presente estudo também podem ser explicados pela ação da ETCC anódica a nível da membrana celular neuronal (MCMURTRY, 1965; NITSCHKE et al., 2003; NITSCHKE; PAULUS, 2000; PRIORI, 2003). A ETCC anódica altera o potencial de repouso da membrana celular e, conseqüente, facilita o disparo neuronal (BRUNONI et al., 2012; LANG et al., 2004; NITSCHKE et al., 2008; NITSCHKE; LIEBETANZ; LANG, et al., 2003). Quando as redes neuronais são repetidamente estimuladas e os neurônios se tornam mais propensos ao disparo, estudos sugerem que ocorre neuroplasticidade do tipo Potenciação de Longo Prazo (PLP) (KRONBERG et al., 2017), com redução da neuroplasticidade mal adaptativa (ZANINOTTO et al., 2019). Estudos com biomarcadores sugerem que a ETCC anódica em indivíduos com TCE aumenta e otimiza a atividade neuronal, dando suporte a teoria de que essa intervenção poderia ativar regiões corticais lesionadas pelo trauma e que estavam com desempenho cronicamente comprometido (O'NEIL-PIROZZI et al., 2015; GALETTO; SACCO et al., 2017). Sobretudo quando a intervenção é combinada a TCs que ativem a região alvo.

O uso da ETCC anódica em associação ao TC tem sido apontado como uma melhor opção para potencialização da modulação dos circuitos neuronais que são alvo do treinamento em questão (GALETTO; SACCO, 2017; MINIUSSI et al., 2013; LESNIAK et al., 2014; SACCO et al., 2016). Estudos sugerem que o aumento do potencial de disparo dos neurônios ocasionado pela ETCC anódica em conjunto com a ação do TC é capaz de recrutar as regiões corticais envolvidas na atividade cognitiva que está sendo treinada (BIKSON; NAME, RAHMAN, 2013; GOMEZ et al., 2013; HILL et al., 2016; SACCO et al., 2016), potencializando os efeitos conjuntos de ambas as intervenções.

Dessa forma, a aplicação associada da ETCC e TC é baseada na hipótese de atividade seletiva (BIKSON; RAHMAN, 2013), que sugere que os efeitos da ETCC na neuroplasticidade são maiores quando a intervenção é aplicada em uma região cortical que está sendo ativada pela execução de uma atividade para atenção (CLARKE et al., 2014; HEEREN et al., 2015; MYRUSKI et al., 2020), memória operacional (FREGNI et al., 2005; HUSSEY et al., 2015; IMBURGIO, 2018; MARTIN et al., 2013; TEO et al., 2012) e FE (DOCKERY et al., 2009; HILL et al., 2016; SARKIS et al., 2014), pois a ETCC pode potencializar o efeito do TC por facilitação de mudanças neuroplásticas e o TC pode ampliar os efeitos agudos da ETCC por

ativação sinérgica de redes neuronais (SATHAPPAN et al., 2019; WILKINSON et al., 2019). Em concordância com o disposto, Zaninotto et al., (2019) sugere que a combinação da ETCC anódica com o TC pode ser uma forma de aumentar a PLP na região cortical desejada.

O presente ensaio clínico pode ter apresentado resultados benéficos na atenção, memória operacional e FE por ter realizado a ETCC anódica associada ao TC, corroborando com os resultados de ensaios clínicos anteriores e com a teoria de ativação conjunta de redes neuronais envolvidas em tais funções. Sacco et al., (2016) utilizaram a ETCC anódica com intensidade de 2mA associada ao TC computadorizado por 20 minutos em dez sessões, sugerindo resultados estatisticamente significativos positivos na atenção dividida, os quais foram acompanhados por alterações na atividade cerebral observadas na ressonância magnética funcional. Em 2020, Eilam-Stock et al., publicaram os resultados de um estudo de caso que sugeriu que a ETCC anódica associada ao TC melhorou as funções cognitivas de um indivíduo com TCE.

Resultados da associação da ETCC com TC têm sido publicados para estudos considerando outras populações neurológicas. Uma revisão sistemática com metanálise sugere que a ETCC anódica associada ao TC proporcionou melhora na memória operacional (BRUNONI; VANDERHASSELT, 2014). Da mesma forma, Boissonnault et al., (2021) sugerem que a atenção de indivíduos com TCE em fase crônica melhorou após ETCC anódica no CPFDL e afirmam que a associação dessa intervenção com TC pode facilitar ou aumentar os resultados.

Liu et al., (2021) aplicaram ETCC anódica à 2mA no CPFDL por 20 minutos em indivíduos com AVC em conjunto com TC e observaram efeitos significativos positivos na FE em comparação com o grupo alocado apenas para ETCC placebo. Uma revisão sistemática com metanálise de estudos com ETCC anódica em CPFDL em indivíduos com diagnóstico neuropsiquiátrico ou neurodegenerativo sugere que a intervenção combinada com TC possui efeito estatisticamente significativo para melhoras na atenção e memória operacional (BURTON et al., 2023). Similarmente, Manenti et al., (2018) observaram efeitos positivos da ETCC anódica associada ao TC na atenção e FE em indivíduos com Parkinson, com efeito de longo prazo de até três meses após a intervenção.

Os resultados observados no presente ensaio clínico estão em concordância com os estudos supracitados, ao passo que os indivíduos com TCE quando alocados para ETCC anódica ativa + TC por RV demonstraram resultados superiores do que os encontrados quando estavam alocados para ETCC placebo + TC por RV, para memória operacional, atenção e FE.

Outro ponto importante a ser observado para os resultados identificados no presente ensaio clínico é a aplicação da ETCC anódica ao mesmo tempo em que o TC era executado. Estudos anteriores sugerem que a estimulação que ocorre com esse tipo de configuração parece ser mais eficaz para ocasionar melhora na memória operacional (MANCUSO et al., 2016) e FE (SELA; LAVIDOR, 2012) do que quando o TC é realizado no período de repouso após a estimulação, possivelmente porque as redes neuronais são ativadas concomitantemente pela ETCC e TC com otimização dos mecanismos de alteração do potencial de membrana neuronal (HILL et al., 2016; LALLY et al., 2013; MARTIN et al., 2013). Kronberg et al., (2020) sugerem que os efeitos da ETCC concomitante ao TC podem estar relacionados com os mecanismos de facilitação endógena voltagem-dependente de Hebbian, através de PLP na rede neuronal com ativação dependente de atividade e de conexões neuronais distintas que podem auxiliar na atividade (KRONBERG et al., 2020). Estudos anteriores também indicam que essa configuração de estimulação é superior no aumento do fluxo sanguíneo para região cortical alvo (STAGG et al., 2013).

Uma metanálise publicada em 2016 comparou estudos com ETCC e concluiu que a aplicação simultânea com TC gerou resultados melhores na memória operacional (HILL et al., 2016). Da mesma forma, Martin et al., (2014) e Rabipour et al., (2018) demonstraram efeito superiores dessa configuração logo após uma única sessão de ETCC. Por sua vez, Quinn et al., (2022) demonstraram que essa configuração também apresentou resultados superiores na memória operacional quando utilizada em indivíduos com TCE leve.

No entanto, alguns estudos publicados previamente em indivíduo com TCE não observaram os mesmos resultados que os encontrados no presente ensaio clínico. De modo geral, é possível observar que os resultados podem ser influenciados pelo número de sessões de ETCC anódica, parâmetros da estimulação (i.e., polaridade, duração, intensidade e densidade da corrente contínua), área alvo, localização dos eletrodos, se a ETCC foi aplicada sozinha ou em conjunto com algum treino, tipo de treino realizado, e momento em que o treino foi realizado (antes, durante ou depois da estimulação) (AHORSU et al., 2021; BEGEMANN et al., 2020; DENDOCKER et al., 2016; HARA et al., 2021; RAZZA et al., 2021; RUDROFF et al., 2021). Os parâmetros da intervenção e localização dos eletrodos são cruciais em estudos com TCE devido a heterogeneidade da clínica apresentada e das lesões anatômicas e funcionais (SACCO et al., 2016). Por exemplo, a montagem dos eletrodos é crítica para garantir a quantidade de corrente contínua na região cortical (BIKSON et al., 2010).

Nos estudos prévios publicados com ETCC anódica em indivíduos com TCE a heterogeneidade dos parâmetros da ETCC e protocolos é facilmente identificada. No estudo de

Kang, Kim e Paik (2012), a ETCC anódica foi aplicada no CPFDL esquerdo por 20 minutos e com 2mA de intensidade. Apenas uma sessão de ETCC foi aplicada e não houve uso concomitante de TC. Os autores identificaram uma tendência de melhora na atenção, sem significância estatística quando comparado ao grupo placebo. Já Lesniak et al., (2014), aplicaram 15 sessões de ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo por 10 minutos e com intensidade de 1mA em indivíduos com TCE grave e em fase crônica. A ETCC foi seguida por TC e resultou em alterações correlacionadas com melhorias na atenção e memória, sem significância estatística. Ulam et al., (2015) também utilizou ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo com intensidade de 1mA, mas duração de 20 minutos em dez sessões em indivíduos com TCE em fase aguda e subaguda. Os resultados foram significantes para melhora na atenção e memória de trabalho. Por fim, Sacco et al., (2016) aplicou um protocolo com sessões aplicadas duas vezes ao dia, combinadas com TC após a estimulação, intensidade de 2mA por 20 minutos no CPFDL esquerdo em indivíduos com TCE grave em fase crônica. Foram observadas melhoras na atenção e tempo de reação de forma estatisticamente significativa.

Com base nas informações acima descritas é visível tanto a heterogeneidade de protocolos com ETCC, quando de perfil de indivíduos incluídos no estudo. De modo geral, os estudos que obtiveram resultados mais consistentes contaram com a aplicação da ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo, com 2mA de intensidade, 20 minutos de duração, maior número de sessões (i.e., maior ou igual a 10 sessões) e combinação com alguma modalidade de TC. De fato, Dendocker et al., (2016) indicaram que maiores intensidades e densidade de corrente estariam relacionadas com resultados melhores nos aspectos cognitivos. Ohn et al., (2008) indicaram que os efeitos da ETCC parecem ser dependentes do tempo de estimulação, onde quanto maior o tempo, melhores os resultados na memória operacional. O presente estudo utilizou de tais parâmetros e incrementou a aplicação da ETCC com TC realizado ao mesmo tempo que a estimulação, o que pode explicar os resultados identificados (Martin et al., 2014).

Outro fator a ser considerado é a heterogeneidade de mecanismos de lesão no TCE que geram uma gama de déficits em diversos níveis nos indivíduos acometidos pelo trauma e podem interferir na resposta à ETCC, gerando variabilidade (BIKSON et al., 2012; DUNNING; WESTGATE; ADLAM, 2016; RUSHBY et al., 2020). A heterogeneidade amostral em indivíduos com TCE é algo intrínseco a essa população e dificulta o recrutamento de participantes totalmente homogêneos, uma vez que isso limitaria o tamanho amostral, bem como não seria possível garantir a representatividade da população em dado estudo (RUSHBY et al., 2020). No entanto, grande maioria dos estudos observados em revisões sistemáticas e metanálises com ETCC anódica em indivíduos com TCE utilizaram desenhos de estudo com

grupos paralelos, o que dificulta a análise dos resultados frente à variabilidade de resposta dos participantes, pois não há um grupo comparador com características de resposta à intervenção suficientemente similares (AHORSU et al., 2021; HARA et al., 2021; ZANINOTO et al., 2019).

Diferentemente da maioria dos estudos publicados anteriormente, o presente ensaio clínico utilizou um desenho *crossover* que foi capaz de acomodar as diferenças entre grupos e dentro do grupo para os dois tipos de intervenção utilizados (i.e., ETCC anódica ativa + TC por RV e ETCC placebo + TC por RV). Com isso, a variabilidade foi equilibrada e pode ter sido um fator importante para identificação dos resultados observados. Apesar das limitações de um desenho *crossover*, estudos sugerem que esse desenho seria mais adequado para populações com TCE (RUSHBY et al., 2020).

No presente ensaio clínico, resultados estatisticamente significativos positivos também foram observados para variável BDI são, sugerindo que a ETCC anódica ativa + TC por RV reduz os sintomas depressivos. Tendo em vista que sintomas depressivos são amplamente observados após TCE, os resultados estatisticamente significativos da ETCC anódica + TC por RV na BDI contribuíram de forma significativa para a amostra do presente estudo.

A depressão é frequentemente identificada após o TCE devido à grande incidência de lesões em redes neuronais relacionadas com o CPFDL (BEHE et al., 2019; LIN; JORGE, 2017; SPITZ et al., 2017). Padmanbhan et al. (2019) mapearam as localizações das lesões associadas à depressão e os resultados indicaram que circuitos cerebrais conectados com CPFDL esquerdo estariam envolvidos (PADMANBHAN et al., 2019), mesma região relacionada com os déficits cognitivos em memória operacional, atenção e FE observados após TCE. Kreuzer et al. (2019) também descreveram a relação entre áreas do córtex cerebral, bem como a rede neural existente entre o CPFDL e o córtex cingulado anterior. De acordo com a teoria neurocognitiva da depressão, quando há uma hipoatividade do CPFDL associada a hiperatividade da amígdala, ocorrem prejuízos ao controle cognitivo e atencional, os quais acabam por reforçar os sintomas depressivos (PLEWNIA et al., 2015).

Adicionalmente, Nejati, Salehinejad e Nitsche (2017) demonstraram em um estudo com ETCC que o CPFDL atua tanto em funções relacionadas puramente com a cognição (denominadas no inglês de “*cold executive function*”) quanto em funções de regulação emocional (denominadas no inglês de “*hot executive function*”), através de interações com o córtex órbita frontal, por exemplo. Dessa forma, um número considerável de estudos vem demonstrando que a ETCC anódica pode ser utilizada em benefício de processos cognitivos e emocionais (Dedoncker et al., 2016).

O resultado observado na amostra incluída neste ensaio clínico pode ser explicado pela relação do CPFDL com redes que regulam a emoção. Em concordância com os resultados observados, uma série de estudos anteriores demonstraram que a ETCC pode modular transitoriamente processos emocionais (DEDONCKER et al., 2016; SANCHEZ-LOPEZ et al., 2018). Desse modo, adicionalmente aos efeitos positivos da ETCC anódica em componentes cognitivos, estudos mostram que, quando a intervenção é aplicada sobre o CPFDL esquerdo, ocorre aumento na atividade dessa região cortical e, com isso, melhoras nos sintomas depressivos (ALONZO et al., 2019; DONDE et al., 2017; RAZZA et al., 2020).

A ETCC anódica tem demonstrado efeitos positivos em sintomas depressivos quando aplicada no CPFDL esquerdo em uma gama de estudos publicados previamente, que indicam que a intervenção pode restaurar a neuroplasticidade prejudicada em indivíduos com depressão (BRUNONI et al., 2013; BRUNONI et al., 2014; BRUNONI et al., 2017; KEKIC et al., 2016; LOO et al., 2018; MCCLINTOCK et al., 2020; RAZZA et al., 2020; SHIOZAWA et al., 2014; ZHOU et al., 2020). No estudo de Quinn et al., (2022) sugere que a amostra de indivíduos com TCE leve a moderado apresentaram melhorias tanto nos níveis de depressão quanto na FE. Sobretudo em protocolos que associam a aplicação da ETCC concomitante a algum tipo de TC (BRUNONI et al., 2016; DENDOCKER et al., 2021), conforme utilizado no presente ensaio clínico. Inclusive, estudos prévios apontam para um ponto adicional positivo na combinação da ETCC anódica com TC por RV, pois tal combinação pode idealmente ativar sub-regiões corticais e circuitos pré-frontais para redução dos sintomas depressivos (DECHANTSREITER et al., 2023; WOLINSKY et al., 2009).

Uma vez que o CPFDL está relacionado com componentes cognitivos e emocionais, vários estudos demonstraram que indivíduos com depressão possuem uma atividade neuronal reduzida no CPFDL esquerdo (ANTAL et al., 2004; GRIMM et al., 2008; KOENIGS et al., 2009). Dessa forma, o mecanismo responsável pelos efeitos positivos da ETCC anódica nos sintomas depressivos, conforme demonstrado no presente ensaio clínico, pode estar relacionado com a ação da ETCC anódica sobre o potencial de disparo neuronal e, conseqüente aumento da atividade cortical nessa região (SALEHINEJAD et al., 2015; ZHOU et al., 2020).

Adicionalmente, o estudo de Salehinejad et al., (2017) demonstrou que os efeitos da ETCC anódica na depressão podem estar relacionados primariamente com a melhorias na função de controle cognitivo que o CPFDL exerce na atenção, memória operacional e FE. Tal função do CPFDL na regulação emocional é reconhecida também em estudos de revisão sistemática e metanálise (ROCK et al., 2014).

A variável BRUMS, outra variável para verificação do componente emocional, demonstrou efeito estatisticamente significativo apenas de tempo para o domínio de tensão, indicando que os participantes demonstraram maiores níveis de tensão no período de seguimento para ambos os grupos. Tal resultado pode estar relacionado com a participação no ensaio clínico e seu efeito na percepção de tensão dos indivíduos com TCE, uma vez que não estar recebendo algum tipo de tratamento pode gerar maior preocupação dos indivíduos sobre sua saúde e, portanto, maiores níveis de tensão. Não foram identificados efeitos da ETCC anódica nos níveis de tensão no presente estudo ou em estudos publicados anteriormente.

Para os demais desfechos da BRUMS (i.e., depressão, fadiga, raiva, confusão mental e vigor) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em resposta à ETCC anódica. Apesar de estudos indicarem que a ETCC anódica pode gerar melhoras na regulação emocional (NASIRI et al., 2023) e nos níveis de depressão (ROCK et al., 2014). Os resultados da variável BRUMS são contraditórios com os observados para a variável BDI. Isso pode ter ocorrido devido a escala BRUMS conter apenas perguntas diretas sobre cada um dos aspectos emocionais, não abrangendo de forma detalhada como o indivíduo se sente para cada um dos domínios avaliados. A BRUMS foi utilizada no presente estudo para controle da variável de confusão emocional sobre os resultados da ETCC e, portanto, a ausência de efeitos da ETCC sobre esses aspectos não impacta nos resultados obtidos.

Quando analisados os resultados da ETCC anódica + TC por RV na qualidade de vida dos indivíduos incluídos neste ensaio clínico, observou-se efeito estatisticamente significativo para desfechos relacionados com a qualidade de vida apenas período 2 do ensaio clínico no domínio de cognição e em resposta a ETCC anódica ativa + TC por RV. Em todas as demais variáveis mensuradas pelo QOLIBRI não foram identificados efeitos estatisticamente significativos. O resultado pode estar relacionado, de fato, com a ausência de efeitos grandes o suficiente para afetar a qualidade de vida, de acordo com a autoavaliação respondida pelos indivíduos com TCE através da QOLIBRI ou com uma baixa capacidade de autoconsciência presente na amostra.

Estudos anteriores sugerem que indivíduos com TCE possuem prejuízos na capacidade de reconhecimento dos próprios déficits nas atividades de vida diária (LONG et al., 2014) e as limitações de habilidades (TOGLIA; KIRK, 2002). English et al., (2016) demonstraram em seu estudo que, em geral, os indivíduos com TCE superestimaram suas dificuldades na FE, sugerindo que seus níveis de percepção não eram precisos. Estudos prévios também indicam que o déficit de percepção é mais frequente quando envolve a avaliação do indivíduo sobre seu

desempenho em atividades cognitivas, emocionais e comportamentais (HART et al., 2004; DROMER et al., 2021; TRAHAN et al., 2006).

A análise dos efeitos do tempo sobre as variáveis supracitadas demonstrou redução nos efeitos positivos ao longo do período de seguimento em algumas variáveis, como DOI, SLN, AR e IMO, sugerindo que os benefícios da ETCC anódica ativa + TC por RV podem ser reduzidos o após o término das sessões de intervenção. No entanto, ainda assim, os participantes do grupo de ETCC ativa + TC mantiveram um desempenho superior em comparação ao grupo controle durante o período de seguimento, indicando que a intervenção pode ter efeitos tanto de curto quanto de longo prazo, por um período entre um e três meses após a última sessão.

De modo geral, no presente ensaio clínico foi possível observar que os efeitos da ETCC anódica ativa + TC por RV reduzem após um mês da última sessão de intervenção, mas não o suficiente para retornar aos valores observados em T0. Tal observação foi reforçada pela identificação do efeito de *carryover* da ETCC anódica ativa + TC por RV sobre o período 2 do ensaio clínico, sugerindo que a intervenção pode ter um efeito com duração superior a um mês após a última sessão. Quando observados os valores de média no período de seguimento de três meses também foi possível observar que a maior parte das variáveis não retorna ao valor de *baseline* para o grupo com ETCC ativa + TC por RV, apesar de uma redução significativa, sugerindo que sessões de manutenção devem ser realizadas para garantia de efeitos de longo prazo prolongados. Tal observação pode ser decorrente dos mecanismos neuroplásticos citados nos parágrafos anteriores através dos quais ocorrem os efeitos da ETCC anódica.

Alguns estudos apontam que os efeitos de curto e longo prazo da ETCC permanecem pouco esclarecidos devido a heterogeneidade das populações dos estudos, parâmetros da ETCC, posicionamento dos eletrodos e número de sessões (APARICIO et al., 2019; BENNABI et al., 2015; VALIENGO et al., 2013). De acordo com a revisão sistemática de Zaninotto et al., (2019), a ETCC associada a um tipo de TC pode contribuir para melhora da atenção mesmo em indivíduos com TCE em fase crônica, com melhorias mantidas no período de seguimento de até um mês nos estudos avaliados por estes autores. Sacco et al., (2016) também relataram efeitos de longo prazo da ETCC em indivíduos com TCE após um mês. Similarmente, Lesniak et al., (2015) indicaram que os efeitos da ETCC foram observados mesmo após quatro meses da intervenção em indivíduos com TCE.

Já na revisão sistemática com metanálise de Pergher et al., (2022), os autores observaram que múltiplas sessões de ETCC anódica sobre o CPFDL associada ao TC parecem gerar benefícios na memória operacional, imediatamente após a intervenção e durante o período de seguimento, de semanas até meses após a intervenção em indivíduos saudáveis, com média

de um mês de duração dos efeitos. Na metanálise realizada por Razza et al., (2021) considerando estudos com indivíduos com depressão, também não foi possível estabelecer um período de duração dos efeitos da ETCC e os autores afirmam apenas que a intervenção possui efeitos de longo prazo.

Outro aspecto importante a ser observado é que, para as variáveis Labirinto e Genius, os resultados sugerem que os efeitos da ETCC anódica ativa + TC por RV dependem do número de sessões realizadas e que tais efeitos surgem, para maior parte das variáveis, após dez sessões da intervenção. Estudos que mensuraram o nível de atividade cortical após uma única sessão de ETCC anódica mostraram resultados inconsistentes dessa intervenção na cognição (ULAM 2015, KANG et al., 2012; KEESER et al., 2010; MILLER et al., 2015), em concordância com os resultados observados no presente ensaio clínico. Além disso, estudos anteriores sugerem que apesar da intervenção com ETCC anódica ocasionar efeitos de curto prazo na excitabilidade cerebral, tais alterações são cumulativas com sessões repetitivas (BRUNONI et al., 2012; HARA et al., 2021; ZANAO et al., 2014)

Park et al. (2013) investigaram a eficácia de sessões repetidas de ETCC associada ao TC de atenção e memória em indivíduos com AVC, mostrando melhorias no desempenho após a intervenção com número maior de sessões. Ulam et al. (2015) avaliaram os efeitos cumulativos de dez sessões consecutivas de ETCC nas oscilações eletroencefalográficas e demonstraram alterações significativas correlacionadas com melhorias no desempenho em testes de atenção e memória operacional. É possível identificar também que em estudos anteriores publicados com ETCC em indivíduos com TCE, os protocolos relacionados com resultados melhores nessa população foram constituídos por um número maior de sessões (i.e., maior ou igual a dez sessões) (LESNIAK et al., 2014; SACCO et al., 2016)

No geral, os resultados apoiam a ideia de que um maior número de sessões para uma reabilitação intensiva associada a ETCC anódica pode contribuir significativamente para a melhoria das habilidades de atenção mesmo em pacientes crônicos e com um perfil cognitivo estabilizado, como o caso da amostra do presente ensaio clínico. Além disso, essa melhoria foi mantida na avaliação de acompanhamento, realizada um mês e três meses após o término do tratamento, destacando seus efeitos duradouros. No estudo de Quinn et al., (2020), foram observadas melhoras na memória operacional em indivíduos com TCE leve a moderado após ETCC anódica no CPFDL. Os autores afirmam que as melhorias observadas foram cumulativas, onde quanto maior o número sessões, maior foi a diferença observada entre o grupo ativo e grupo controle.

Apesar de ter sido observado um resultado estatisticamente significativo para variável Genius após uma sessão e cinco sessões, tal efeito foi observado apenas para essa variável, não sendo possível afirmar com robustez que tal efeito ocorre de forma consistente em indivíduos com TCE. Estudos sugerem que os efeitos da ETCC anódica são mais pronunciados na memória operacional e atenção quando ocorre um maior número de sessões (HARA et al., 2021; QUINN et al., 2020; VAN LIESHOUT et al., 2019). No entanto, uma hipótese é de que os efeitos da ETCC em atividades que requerem atenção e memória operacional, como no Genius, surjam antes dos efeitos identificados em atividades que requerem FE e planejamento, como o Labirinto.

Os resultados observados no presente ensaio clínico também sugerem que a depressão, nível de confusão mental, de raiva, de tensão e de vigor podem influenciar o desempenho nas atividades cognitivas de DOI, AR, IMO, TTB e Genius, bem como nos domínios de cognição, emoções e relações sociais na qualidade de vida, com variações de interferência a depender da variável cognitiva em questão. Tais resultados ressaltam a importância da avaliação de componentes emocionais em indivíduos com TCE para que seja possível organizar um programa de intervenção que possa através da ETCC anódica + TC por RV melhorar os componentes cognitivos e sintomas depressivos, mas também que incluam opções terapêuticas para tratamento de outros componentes emocionais.

Da mesma forma, a resposta à ETCC anódica ativa + TC por RV parece variar de acordo com os níveis de depressão iniciais nas variáveis TTB, número de labirintos, QOLIBRI emoções e relações sociais. Tal resultado pode estar relacionado com o fato das vias cerebrais responsáveis pela regulação da emoção e da atenção, memória operacional e FE estarem relacionadas (ANTAL et al., 2004; GRIMM et al., 2008; KOENIGS et al., 2009). A resposta à ETCC anódica ativa + TC por RV também pode variar dependendo dos níveis de raiva, tensão e vigor nas variáveis IMO, número de labirintos e nível de interferência do TTB, respectivamente. Estes resultados demonstram que a resposta dos indivíduos com TCE à intervenção com ETCC anódica pode variar de acordo com fatores emocionais, mas que a intervenção apresenta, de modo geral, impacto positivo em componentes cognitivos, independentemente desses fatores.

Conforme citações realizadas em parágrafos anteriores, a depressão pode estar relacionada com prejuízos na memória operacional, atenção, FE e velocidade de processamento (BURDICK et al., 2014; MCCLINTOCK et al., 2020) devido a relação do CPFDL com tais funções e com a regulação emocional (COHEN-ZIMERMAN et al., 2017). McClintock et al., (2020) demonstraram em um estudo com indivíduos com depressão que atenção, memória

operacional e FE estavam prejudicados e que apresentaram melhorias após sessões de ETCC anódica.

Como o CPFDL está envolvido na regulação emocional, estudos sugerem que a aplicação da ETCC sobre essa região pode reduzir os níveis de raiva em determinadas circunstâncias (ROMERO-MARTÍNEZ et al., 2020). Estudos também sugerem que o CPFDL está relacionado com a regulação do estresse (BAEKEN et al., 2009) e que a ETCC reduziu a liberação de cortisol induzido pelo estresse/tensão em indivíduos saudáveis (BRUNELIN; FECTEAU, 2021). Em concordância com esse raciocínio, estudos prévios indicam que a memória operacional é negativamente afetada pelo estresse (ARNSTEN et al., 2015; KUDIELKA et al., 2007; SCHNEIDER ET AL., 2017). Ankri et al., (2020) demonstraram em um estudo com ETCC em indivíduos saudáveis que o estresse pode ser um fator que pode afetar o desempenho na memória operacional.

Em relação a interferência do domínio confusão mental em atividades que requerem memória operacional e atenção identificada no presente estudo, os resultados podem estar relacionados com a interpretação dos indivíduos sobre o conceito confusão mental. Uma vez que menores níveis de atenção e de memória operacional podem ocasionar o sentimento de maior dificuldade para realização de atividades. Esse achado é reforçado pelo fato de que os indivíduos também interpretaram que apresentaram menor qualidade de vida no domínio de cognição quando a confusão mental foi maior. Sendo assim, quando a ETCC anódica ativa + TC por RV é aplicada e age sobre memória operacional foi possível observar que há uma redução da interferência do domínio de confusão mental sobre os resultados devido a melhora apresentada após a intervenção ativa. Os estudos citados anteriormente embasam tal achado à medida em que fornecem dados prévios sobre o efeito positivo da ETCC anódica sobre memória operacional, atenção e FE.

Apesar da interferência da depressão na resposta cognitiva e à ETCC anódica ativa + TC por RV, os resultados sugerem que a intervenção pode atenuar os efeitos negativos da depressão nas variáveis DOI, SLN, AR, IMO, TTB e Labirinto. Estudos sugerem que a ETCC reduz os sintomas depressivos (ROCK et al., 2014; SALEHINEJAD et al., 2017). Dessa forma, o nível de interferência em funções cognitivas pode ser reduzido em conjunto com a melhora dos padrões de resposta em atividades que requerem atenção, memória operacional e FE. Estudos anteriores sugerem que, de fato, a melhora apresentada nos sintomas depressivos após ETCC anódica pode estar relacionada, principalmente, com um melhor funcionamento do CPFDL, da atenção, memória operacional e FE (SALEHINEJAD et al., 2017), o que irá refletir um melhor controle central das emoções (ROCK et al., 2014; MCCLINTOCK et al., 2020).

Sobre a ação da ETCC anódica ativa + TC por RV na velocidade de processamento e tempo de reação, não foi possível identificar resultados positivos que indicassem melhorias após a intervenção. Tal resultado pode ter ocorrido devido a grande variabilidade de resposta dos indivíduos nos testes que requeriam velocidade de processamento e tempo de reação. Alguns estudos publicados anteriormente demonstram o contrário. Kahn et al., (2022) identificaram melhorias no tempo de reação após aplicação de ETCC anódica com 2mA de intensidade por 15 minutos no CPFDL de indivíduos saudáveis. O mesmo resultado foi encontrado por Quinn et al., (2016) em um estudo com ETCC anódica com 2mA de intensidade por 30 minutos e em 10 sessões no CPFDL de indivíduos com TCE leve ou moderado.

Já na revisão sistemática com metanálise de Hill et al., (2015) em indivíduos saudáveis e neuropsiquiátricos, foram identificados resultados com pequeno tamanho de efeito e estatisticamente significativos para os indivíduos saudáveis após a ETCC anódica. No entanto, não foram observados resultados estatisticamente significativos para a população neuropsiquiátrica. Com base nesses estudos, é possível identificar que não há uma consistência dos resultados da ETCC anódica no tempo de reação, sendo possível que resultados positivos dependam das características da população sob intervenção.

Com relação aos eventos adversos observados durante a ETCC anódica ativa + TC por RV ou ETCC placebo + TC por RV, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos e a ocorrência de eventos adversos foi predominante para os de intensidade leve e temporários. Os resultados estão em concordância com estudos prévios que sugerem que a ETCC é uma técnica segura relacionada apenas com eventos adversos leves em indivíduos com TCE e com ausência de eventos adversos graves em estudos publicados (HARA et al., 2021; LESNIAK et al., 2014; SACCO et al., 2016; ULAM et al., 2015).

Eventos adversos de dor de cabeça, formigamento e prurido foram observados no presente ensaio clínico e em estudos anteriores (HARA et al., 2021; LESNIAK et al., 2014; MAHESAN et al., 2023; PILLONI et al., 2022; POREIZ et al., 2007; SHAW et al., 2017). Assim como nos resultados desse estudo, HARA et al., (2021) aponta que um participante apresentou sintomas de fadiga. No entanto, revisões sistemáticas apontam que esse evento adverso não ocorre com frequência em indivíduos submetidos a ETCC (HARA et al., 2021; PILLONI et al., 2022; REINHART et al., 2017). A segurança da ETCC anódica está relacionada com o fato de a técnica não ocasionar o disparo direto dos circuitos neuronais, mas atuar com a facilitação do disparo (STAGG; NITSCHKE, 2011), reduzindo chances de convulsões que foram observadas em outras técnicas de estimulação transcraniana. Da mesma forma, estudos apontam que a utilização de eletrodos de 25-25cm² com intensidade de corrente

de até 2mA e duração de 20 minutos geram densidades de corrente menores que 960 C/m², a qual não tem sido relacionada com eventos adversos graves (BIKSON et al., 2016; REINHART et al., 2017).

Por último, o presente estudo representa um passo científico importante na área de intervenções em indivíduos com TCE, pois ressalta o potencial da ETCC anódica como uma opção na reabilitação cognitiva em conjunto com o TC para ocasionar melhorias na memória operacional, atenção, FE, e sintomas depressivos. Esse ensaio clínico é o primeiro a investigar os efeitos da ETCC anódica associada ao TC por RV, considerando também o efeito do número de sessões aplicadas e a interferência de componentes emocionais no desempenho cognitivo de indivíduos com TCE grave em fase crônica.

Dessa forma, esse ensaio clínico tanto demonstra os efeitos da ETCC anódica nas variáveis de desempenho cognitivo estudadas, quanto traz informações cruciais para a configuração do número de sessões, da combinação da técnica com o TC, da utilização do TC ao mesmo tempo em que a estimulação ocorre, informa sobre o potencial da estimulação para gerar efeitos de curto e longo-prazo e a necessidade de considerar o impacto dos componentes emocionais na cognição. De acordo com os resultados, devem ser considerados os níveis de depressão, de confusão mental, de raiva e de vigor de cada um dos indivíduos nas respostas à ETCC anódica, sendo importante considerar opções terapêuticas adicionais para regulação de tais aspectos com o objetivo de que a resposta à estimulação possa ser melhorada, uma vez que a intervenção ativa demonstrou melhorar apenas os níveis de sintomas depressivos e não outros aspectos emocionais.

Em última análise, esse ensaio clínico também ressalta a importância de considerar a heterogeneidade das lesões e das respostas individuais à ETCC anódica, visto que pela variabilidade encontrada na amostra, é possível que nem todos os indivíduos respondam com a mesma intensidade a esse tipo de intervenção. Ao mesmo tempo em que insere a ETCC anódica como uma ferramenta terapêutica potencial para os indivíduos que estão na fase crônica do TCE que não estão apresentando boa recuperação com a reabilitação tradicional (i.e., farmacológica e TC), pois a estimulação pode atuar intensificando os efeitos do TC e ocasionar resultados positivos na memória operacional, atenção, FE e sintomas depressivos.

Apesar do presente ensaio clínico não avaliar se o efeito da ETCC anódica ativa pode ser transferido para outras atividades para além das treinadas no protocolo utilizado, estudos prévios sugerem resultados interessantes. Sendo assim, os efeitos das ETCC anódica em atividades cognitivas poderiam ser transferidos para tarefas semelhantes (ANDREWS et al., 2011; RICHMOND et al., 2014), o que faz da abordagem combinada dessa intervenção com o

TC uma opção para promoção de benefícios em atividades similares na vida diária após a intervenção (HARA et al., 2021). Melhoras na memória operacional após múltiplas sessões de ETCC anódica foram transferidas para atividades com memória operacional não treinadas previamente (AU et al., 2016; RUF et al., 2017; TRUMBO et al., 2016). Ruf et al., (2017) encontraram efeitos da ETCC anódica no CPFDL esquerdo em atividades que requerem memória operacional, as quais induziram resultados melhores em atividades não treinadas anteriormente, quando comparado ao grupo placebo. Em outro estudo, Richmond et al., (2014) demonstraram que a ETCC anódica ocasionou melhoras na memória operacional que foram transferidas para outras atividades não treinadas, em comparação com o grupo placebo. O mesmo resultado foi observado por Trumbo et al., (2016) quando a ETCC anódica foi combinada com o TC.

Além do potencial de transferência dos efeitos ocasionados pela ETCC anódica para outras atividades, é importante citar que se trata de uma técnica que pode ser realizada na casa dos indivíduos e acompanhada remotamente pela equipe de saúde responsável pela reabilitação. Isso tem sido demonstrado em estudos recentes que buscaram observar a aplicabilidade dessa configuração de intervenção. Charvet et al., (2020) descrevem um guia de como a ETCC pode ser realizada com segurança e consideram esse tipo de configuração promissora. Em 2022, Piloni et al., avaliaram as evidências de 6.779 sessões de ETCC realizadas remotamente em indivíduos com Esclerose Múltipla, Parkinson, TCE, Acidente Vascular Cerebral e Ataxia Cerebelar e identificaram que não ocorreram eventos adversos graves e que a intervenção foi bem tolerada, mesmo quando foram utilizados protocolos mais extensos.

Eilam-Stock; George e Charvet (2021) avaliaram os efeitos da ETCC anódica em um estudo de caso e relataram tanto os efeitos positivos da intervenção quanto a aplicabilidade da realização da técnica de forma remota. Cappon et al., (2021) demonstraram a aplicabilidade da aplicação da ETCC remotamente e supervisionada em indivíduos com depressão. As instruções foram fornecidas remotamente e a estimulação realizada em conjunto com TC. Nenhum evento adverso grave foi identificado e o protocolo foi bem tolerado. Resultados similares foram encontrados por Oh et al., (2023) em um estudo com indivíduos com depressão, o qual utilizou ETCC aplicada remotamente e supervisionada. Tais estudos são úteis para discussão da importância dos resultados do presente ensaio clínico, uma vez que o protocolo com ETCC anódica + TC por RV utilizado apresenta características que tornam possível sua aplicação de forma remota, tais como: o equipamento de ETCC anódica utilizado é portátil, o protocolo de TC foi composto por atividades em ambiente virtual, as quais podem ser supervisionadas remotamente e ter seus resultados avaliados pela equipe de saúde em tempo real; e o número

de sessões utilizadas é consideravelmente grande, sendo possível otimizar o protocolo com a aplicação remota. Tal configuração poderia aumentar a adesão e reduzir os níveis de fadiga que podem existir quando os indivíduos necessitam sair de suas casas para a clínica ou laboratório onde será realizada a intervenção.

Por fim, considerando os resultados encontrados no presente ensaio clínico, é necessário destacar que, apesar de promissores e importantes para o entendimento dos efeitos da ETCC anódica em indivíduos com TCE grave em fase crônica, não foi possível encontrar resultados estatisticamente significativos em todas as variáveis mensuradas neste ensaio clínico, bem como a ETCC anódica ativa + TC por RV apresentou resultados mais consistentes em algumas variáveis do que em outras. Isso pode ser explicado por algumas limitações observadas no presente ensaio clínico e que estão descritas no tópico 10, ajudando a identificar os pontos que podem ser melhorados em ensaios clínicos futuros e a entender o quanto dos resultados encontrados podem ser extrapolados para a população geral de indivíduos com TCE.

10 LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

Este ensaio clínico foi realizado com rigor metodológico; no entanto, é fundamental reconhecer e destacar algumas limitações que afetam a interpretação dos resultados e sugerem áreas oportunas para futuras pesquisas. O primeiro ponto a ser observado é o tamanho amostral. O tamanho amostral atingido, apesar de estar de acordo com o preconizado pelo cálculo amostral inicial e de ter sido adequado para detectar diferenças estatisticamente significativas, pode ser considerado pequeno para estabelecer generalizações sólidas. Com um tamanho amostral maior, seria possível aumentar a robustez dos resultados, permitiria uma análise mais detalhada de subgrupos e com a inclusão de covariáveis no modelo estatístico, facilitando a identificação de possíveis interações e efeitos moderadores. Dessa forma, um tamanho de amostra maior deve ser considerado em estudos futuros.

Outra limitação observada, foi a desigualdade temporal entre os períodos de avaliação após a intervenção. Os intervalos de tempo entre a última sessão e o período subsequente de seguimento não foram uniformes e não permitiram obter mensurações após um mês para um dos grupos do estudo. O mesmo ocorreu para mensuração após três meses. Com isso, a avaliação de linearidade dos efeitos da intervenção ao longo do tempo não pôde ser estabelecida de forma robusta. Em pesquisas futuras, é recomendável estabelecer um cronograma de avaliação de seguimento equitativo para todos os grupos do estudo.

O ensaio clínico também enfrentou o desafio dos efeitos de *carryover* e do desenho *crossover*. O delineamento *crossover* é útil para instituir um grupo comparador com as mesmas características ao longo do estudo, principalmente quando a doença de base é fator decisivo para grande variabilidade entre os indivíduos de uma amostra, como é o caso do TCE. Esse tipo de desenho foi particularmente útil no presente ensaio clínico devido a variabilidade de respostas encontradas à ETCC. No entanto, os efeitos da intervenção realizada em um período do ensaio clínico podem ter influenciado os resultados do período subsequente. Embora tenham sido utilizadas medidas para minimizar esse efeito, como a configuração de um intervalo de tempo entre os períodos do ensaio clínico (i.e., período *washout*) e inclusão do efeito *carryover* na análise estatística, ainda existe a possibilidade de que isso tenha afetado os resultados observados através da sobreposição dos efeitos da intervenção ativa do período 1 sobre a

intervenção placebo do período 2 e da interação com os efeitos naturais do tempo. O uso de um delineamento experimental com grupos paralelos ou com maior intervalo entre os períodos do estudo, pode ser considerado para evitar ou reduzir vieses.

De modo geral, é importante ressaltar que as relações observadas através dos modelos estatísticos podem incluir a interação de outras variáveis não mensuradas e fatores de confusão, influenciando o resultado da intervenção nas variáveis cognitivas. Da mesma forma, o presente ensaio clínico foi conduzido em um contexto específico que pode influenciar o poder de generalização dos resultados para outras populações.

Diferenças clínicas, demográficas, genéticas e psicossociais são fatores a serem considerados, pois populações diferentes podem apresentar resultados mais promissores, menos ou nenhum resultado. Similarmente, a variabilidade nas respostas dos participantes com TCE à intervenção também influencia os resultados. Essa variabilidade pode obscurecer os efeitos médios da intervenção e, portanto, estudos futuros devem considerar estratégias de estratificação e ajustes de análises que incorporem as diferenças individuais em resposta à ETCC anódica.

Além disso, a intervenção consistiu em dez sessões de ETCC anódica ativa com 2mA de intensidade e duração de 20 minutos por sessão, com intervenção associada ao TC por RV. Embora esse número de sessões e configuração de protocolo tenha produzido resultados significativos, é possível que diferentes protocolos de intervenção, com variações na intensidade, duração ou frequência das sessões, possam levar a resultados diferentes. Sugere-se que o número ideal de sessões e intervalo entre elas sejam estudados em novos ensaios clínicos, bem como os parâmetros da ETCC anódica sejam comparados em indivíduos com TCE para que seja possível estabelecer um protocolo otimizado. Além disso, a montagem individualizada dos eletrodos, considerando áreas de lesões no TCE, possa ser potencialmente benéfica para aumentar as chances de respostas positivas dos indivíduos sob intervenção.

Sugere-se que é igualmente importante que ensaios clínicos futuros considerem um período de seguimento superior a três meses para observação de efeitos de longo prazo mais extensos; utilização de biomarcadores para ampliar a compreensão das bases neurofisiológicas das alterações observadas no desempenho cognitivo; ensaios clínicos que avaliem se os resultados podem ser transferidos para atividades cognitivas em diferentes contextos; e protocolos com intervenção remota através da ETCC anódica.

Abordar as limitações supracitadas em pesquisas futuras pode fornecer uma base mais sólida tanto para o avanço do conhecimento dos efeitos da ETCC anódica associada ao TC, quanto para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

É importante citar que o presente ensaio clínico sofreu impacto da pandemia de COVID-19. O tamanho amostral foi limitado devido alterações na população com TCE após o período de *lockdown*, pois os indivíduos passaram a não realizar as reabilitações que estavam em andamento anteriormente à pandemia, maiores níveis de sedentarismo podem ter sido desenvolvidos, piores níveis de sintomas depressivos e de interferência de aspectos emocionais podem ter se tornado mais frequentes nos indivíduos com TCE. Dessa forma, um novo perfil de indivíduos com TCE em virtude da pandemia de COVID-19 poderia interferir na resposta à ETCC anódica e ocasionar um viés de confusão nas comparações entre grupos, potencialmente aumentando a variabilidade e dificultando a identificação dos efeitos reais da intervenção.

11 CONCLUSÃO

O ensaio clínico realizado investigou os efeitos da ETCC anódica associada ao TC por RV na memória operacional, atenção, função executiva (FE), depressão e qualidade de vida de indivíduos com TCE em fase crônica. A amostra foi composta por uma amostra de indivíduos adultos jovens com déficits de longo prazo após TCE grave, os quais apresentaram melhorias no desempenho em testes de memória operacional, atenção e FE. Esses resultados são essenciais por demonstrar que a ETCC anódica associada ao TC pode gerar benefícios na recuperação cognitiva de indivíduos com TCE, ainda que na fase crônica após o trauma. As melhorias na memória de trabalho, atenção e FE podem afetar significativamente a execução de atividades de vida diária e, portanto, o potencial da ETCC anódica em ocasionar melhorias em tais aspectos é promissor.

Além desses resultados, o ensaio clínico também avaliou os efeitos da intervenção em aspectos emocionais dos participantes, incluindo os sintomas depressivos. Os resultados indicaram uma redução significativa nos sintomas depressivos no grupo submetido à ETCC anódica ativa + TC por RV em comparação com o grupo controle. Tais observações são especialmente relevantes por sugerir que a intervenção não apenas melhora as funções cognitivas, mas também tem um impacto positivo nos sintomas depressivos de indivíduos com TCE crônico, modulando os efeitos negativos ocasionados por tais sintomas. É importante ressaltar que os sintomas depressivos juntamente com os déficits em atenção, memória operacional e FE, podem constituir uma barreira significativa para a reabilitação e reintegração social de indivíduos com TCE.

Dessa forma, o presente ensaio clínico insere a ETCC anódica como uma intervenção potencial para melhoria no desempenho cognitivo dessa população, principalmente pelo fato de que o TCE é um trauma que causa uma heterogeneidade de déficits, fazendo com que os indivíduos respondam de formas distintas às reabilitações padrão e necessitem de mais opções terapêuticas capazes de somar as já existentes e ocasionar resultados positivos para recuperação cognitiva.

Os efeitos positivos da ETCC anódica foram observados após a intervenção e apresentaram tendência de se manter no longo prazo. A manutenção das melhorias observadas até três meses após o término da intervenção é uma descoberta encorajadora. Isso sugere que

os efeitos da ETCC anódica ativa + TC por RV podem ser duradouros e que a intervenção pode proporcionar benefícios significativos a longo prazo para indivíduos com TCE em fase crônica.

Além das melhorias observadas, é importante frisar que a intervenção foi bem tolerada, tendo em vista a ocorrência apenas de eventos adversos leves e transitórios. Adicionalmente, a aderência dos participantes à intervenção pode ser considerada alta, uma vez que foi observada uma pequena taxa de descontinuação.

Os resultados observados destacam a importância da realização de novos ensaios clínicos, explorando protocolos de intervenção otimizados, seguimento de longo prazo, identificando subgrupos de participantes que podem apresentar maiores benefícios a intervenção, investigando os mecanismos subjacentes a esses efeitos, analisando os níveis de transferências, e com protocolos com intervenção remota.

REFERÊNCIAS

- ALONZO A, et al. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *J Affect Disord.*, v. 252, p. 475–483, 2019.
- ALMEIDA, CER. et al. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurgery*, [s.l.], v. 87, p.540-547, mar. 2016.
- AN, T; KIM, S; KIM, K. Effect of transcranial direct current stimulation of stroke patients on depression and quality of life. *J Phys Ther Sci*, [s.l.], v. 29, n.3, p. 505–507, mar. 2017.
- ANDREWS, S. et al. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul*, [s.l.] v.4, n. 2, p. 84–89, abril. 2011.
- ANGHINAH, R. et al. Traumatic brain injury pharmacological treatment: recommendations. *Arq Neuropsiquiatr*, [s.l.], v. 76, n. 2, p. 100-103, 2018.
- ANKRI, YLE. et al. The effects of stress and transcranial direct current stimulation (tDCS) on working memory: A randomized controlled trial. *Cogn Affect Behav Neurosci*, v. 20, n. 1, p. 103-114, 2020. doi: 10.3758/s13415-019-00755-7.
- ANTAL, A. et al. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cognit Neurosci*, v. 16, n. 4, p. 521-527, 2004.
- APARICIO, LVM. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up. *Depress Anxiety*, v. 36, p. 262-268, 2019.
- ARGIMON, IIL. et al. Aplicabilidade do Inventário de Depressão de Beck-II em idosos: uma revisão sistemática. *Avaliação Psicológica*, v. 15, p. 11-17, 2016.
- ARNSTEN, AF. Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*, v. 18, n. 10, p. 1376–1385, 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.4087>.
- ASHMAN, TA; GORDON, WA; CANTOR, JB; HIBBARD, MR. Neurobehavioral consequences of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*, [s.l.], v. 73, p. 999–1005, 2006.
- AU, J. et al. Enhancing Working Memory Training with Transcranial Direct Current Stimulation. *J of Cognitive Neurosci*, v. 28, n. 9, p. 1419–1432, 2016.
- BADDELEY, A. Fractionating the central executive. In: STUSS, DT; KNIGHT, RT. *Principles of Frontal Lobe Function*. New York: Oxford University Press, 2002. p. 246-260.

- BAEKEN, C. et al. The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. *J. Affect. Disord*, v. 113, p. 100-108, 2009.
- BALLESTEROS, J. et al. The Effectiveness of Donepezil for Cognitive Rehabilitation After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*, v. 23, n. 3, p. 171–180, 2008.
- BARMAN, A; CHATTERJEE, A; BHIDE R. Cognitive Impairment and Rehabilitation Strategies After Traumatic Brain Injury. *Indian J Psychol Med*, v. 38, n. 3, p. 172–181, 2016.
- BELISLE, JJ. Accuracy, reliability and refractoriness in a coincidence anticipation timing task. *Research Quarterly*, [s.l.], v. 64, p. 271-281, 1963.
- BEAM, W. et al. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*, v. 2, n. 1, p. 50-54, 2009.
- BECK, AT. et al. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *J of Personality Assessment*, v. 67, p. 588–597, 1996.
- BENNABI, D. et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol*, v. 126, p. 1185-1189, 2015.
- BENEDICTUS, MR; SPIKMAN, JM; NAALT, JVD. Cognitive and Behavioral Impairment in Traumatic Brain Injury Related to Outcome and Return to Work. *Archives Of Physical Med And Rehab*, [s.l.], v. 91, n. 9, p.1436-1441, set. 2010.
- BÉDARD, ACV et al. Reduced prefrontal efficiency for visuospatial working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 53, n. 9, p. 1020–1030 e1026, 2014.
- BEDIOU, B. et al. Meta-analysis of action video game impact on perceptual, attentional, and cognitive skills. *Psychol Bull*, v. 144, p. 77-110, 2018. doi: 10.1037/bul0000130.
- BEGEMANN, MJ; BRAND, BA; ČURČIĆ-BLAKE, B; ALEMAN, A; SOMMER, IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.*, v. 50, 2020.
- BEHE, A; DORSEY, N; MAHLE, C; FRYE, SK. Strategies to cope with behavior changes after acquired brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 100, n. 7, p. 1381–1384, 2019.
- BERGQUIST, T. et al. The effect of internet-based cognitive rehabilitation in persons with memory impairments after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 23, p.790–9, 2009.
- BERNSTEIN, DM. Information processing difficulty long after self-reported concussion. *J of the International Neuropsych Society*, v. 8, p. 673–682, 2002.

BERTOLUCCI, PHF; BRUCKI, SMD; CAMPACCI, SR; JULIANO Y. The Mini-Mental State Examination in an outpatient population: influence of literacy. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, [s.l.], v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.

BIKSON, M.; BRUNONI, A. R.; CHARVET, L. E.; CLARK, V. P.; COHEN, L. G.; DENG, Z. Brain stimulation rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: an NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimul.* v. 11, p. 465–480, 2018. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.008.

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

BIKSON, M; NAME, A; RAHMAN, A. Origins of specificity during tDCS: Anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 7, 2013. doi: 10.3389/fnhum.2013.00688.

BIKSON, M; RAHMAN, A. Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00688>>.

BIKSON, M; RAHMAN, A; DATTA, A; FREGNI, F; MERABET, L. High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation*, v. 15, 2012.

BOGDANOVA, Y. et al. Computerized Cognitive Rehabilitation of Attention and Executive Function in Acquired Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*, v. 31, n. 6, p. 419–433, 2016.

BOGGIO, PS et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 11, n. 2, p. 249–254, 2008.

BOMBARDIER, CH et al. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *JAMA*, v. 303, n. 19, p. 1938–45, 2010.

BOISSONNAULT, E et al. Brain stimulation in attention deficits after traumatic brain injury: a literature review and feasibility study. *Pilot Feasibility Stud.*, v. 7, n. 1, p. 115, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40814-021-00859-3>>.

BURDEA, GC. Virtual Rehabilitation: benefits and Challenges. *Methods of Information in Medicine*, v. 42, n. 5, p. 519–523, 2003.

BURDICK, KE. et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychological Medicine*, v. 44, p. 3083-3096, 2014.

BURTON, CZ et al. Combined Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2023 Feb;8(2):151-161. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.09.014>>.

BRANTLEY, PJ; DUTTON, GR; WOOD, KB. The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the Beck Depression Inventory-Primary Care (BDI-PC). In: MARUISH M. Use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment. 3. Ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 2004. p. 313–326.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

BRUNS, JJ; HAUSER, WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*, v. 44, supl. 10, p.2–10, 2003.

BRUNONI, AR. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, v. 5, n. 3, p. 175-95, 2012.

BRUNONI, AR. et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord.*, v. 162, p. 43–49, 2014.

BRUNONI, AR. et al. The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study: Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, v. 70, n. 4, p. 383–391, 2013.

BRUNONI, AR. et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.*, v. 376, n. 26, p. 2523–2533, 2017.

BRUNONI, AR; VANDERHASSELT, MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn.*, v. 86, p. 1–9, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>>.

BRUNONI, AR; TORTELLA, G; BENSEÑOR, IM et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation in depression: Results from the SELECT-TDCS trial and insights for further clinical trials. *J Affect Disord.*, v. 202, 2016.

BRYANTON, C. et al. Feasibility, motivation, and selective motor control: virtual reality compared to conventional home exercise in children with cerebral palsy. *Cyberpsychol Behav*, v. 9, n. 2, p. 123-8, 2006.

BYRNE, EM. et al. The effects of transcranial direct current stimulation on within- and cross-paradigm transfer following multi-session backward recall training. *Brain Cogn*, v. 141, p. 105552, Jun 2020. doi: 10.1016/j.bandc.2020.105552.

BYSTAD, M; GRONLI, O; RASMUSSEN, ID, et al. Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 8, n. 1, 2016.

CAMPANHOLO, KR. et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.

CAPPON, D. et al. Safety and Feasibility of Tele-Supervised Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation for Major Depressive Disorder. *Front Aging Neurosci*, v. 13, p. 765370, Feb 2, 2022. doi: 10.3389/fnagi.2021.765370.

CAZALIS, F. et al. Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *Eur J Neurosci*, v. 17, p. 2219-2225, 2003.

CAYSSIALS, AN; PEREZ, M; URIEL, F. WISC-III Novas investigaciones. Buenos Aires: Paidós, 2002.

CICERONE, KD. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch of Physical Med and Rehab*, v. 81, n. 12, p. 1596-1615, 2000.

CICERONE, KD. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 86, n. 8, p. 1681–1692, 2005.

CICERONE, KD. et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 2003 Through 2008. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 92, p. 519-30, 2011.

CORRÊA, UC. et al. “Timing” coincidente em tarefas complexas: Estudo exploratório do desempenho de adultos de diferentes idades em diferentes velocidades de estímulo visual. *Rev Bras Educ Fís Esp*, v. 19, n. 4, p. 307-15, 2005.

CURTIS, CE; D’ESPOSITO, M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn. Sci.*, v. 7, p. 415–423, 2003. doi: 10.1016/S1364-6613(03)00197-9.

CHAN, AW. et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Annals of Internal Med*, v. 158, p. 200-207, 2013.

CHAN, AW. et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, v. 343, p. 1-42, 2012.

CHARVET, LE. et al. Cognitive Telerehabilitation with Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive and Emotional Functioning Following a Traumatic Brain Injury: A Case Study. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 36, n. 3, p. 442-453, Apr 21, 2021. doi: 10.1093/arclin/aciaa059.

CHARVET, LE. et al. Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice. *Brain Stimul*, v. 13, n. 3, p. 686-693, May-Jun 2020. doi: 10.1016/j.brs.2020.02.011.

CHEN, AJW; D’ESPOSITO, M. Traumatic brain injury: from bench to bedside to society. *Neuron*, v. 66, p. 11-14, 2010.

CHEN, SH. et al. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 11, p. 197–209, 1997.

CHEN, H; EPSTEIN, J; STERN, E. Neural plasticity after acquired brain injury: evidence from functional neuroimaging. *PMR*, v. 2, n. 12, s. 2, p. S306-S312, 2010.

CHENG, SK; MAN, DW. Management of impaired self-awareness in persons with traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 20, p. 621–8, 2006.

CHEN, J; WANG, Z; CHEN, Q; FU, Y; ZHENG, K. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Cognitive Function in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early/Mid Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*, v. 12, n. 5, 2022. doi: 10.3390/brainsci12050562.

CLARK, VP et al. TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage*, v. 59, p. 117–128, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.036.

CLARKE, PJF; BROWNING, M; HAMMOND, G; NOTEBAERT, L; MACLEOD, C. The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional Bias: evidence from transcranial direct current stimulation. *Biol. Psychiatry*, v. 76, n. 12, p. 946–952, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.003>>.

CROCETTA, T. et al. Validity of Software for measurement of total reaction time with simple stimulus -TRT_S. *Rev Bras de Crescimento e Desenvolv Hum*, v. 24, n. 3, p. 295-303, 2014.

DALL'AGNOL, MS; CECHETTI, F. Kinesio Taping Associated with Acupuncture in the Treatment of the Paretic Upper Limb After Stroke. *J Acupunct Meridian Stud*, v. 11, n. 2, p. 67-73, 2018.

DAMS-O'CONNOR, K; GORDON, WA. Role and Impact of Cognitive Rehabilitation. *Psychiatr Clin*, v. 33, p. 893–904, 2010.

DATTA, A; BIKSON, M; FREGNI, F. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *Neuroimage*, v. 52, n. 4, p. 1268-78, 2010.

DE LUCA, R. et al. Is computer-assisted training effective in improving rehabilitative outcomes after brain injury? A case-control hospital based study. *Disabil. Health J*, v. 7, p. 356–360, 2014.

DE LUCA, R, CALABRÒ, RS; BRAMANTI, P. Cognitive rehabilitation after severe acquired brain injury: current evidence and future directions. *Neuropsychol Rehabil*, v. 28, n. 6, p. 879-898, 2016.

DEMIRTAS-TATLIDEDE, A. et al. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 27, n. 4, p. 274–292, 2012.

DECHANTSREITER, E. et al. Examining the synergistic effects of a cognitive control video game and a home-based, self-administered non-invasive brain stimulation on alleviating depression: the DiSCoVeR trial protocol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 273, n. 1, p. 85-98, 2023. doi:10.1007/s00406-022-01464-y.

- DEDONCKER, J; BRUNONI, AR; BAEKEN, C; VANDERHASSELT, MA. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimul.*, 2016.
- DEDONCKER, J; BRUNONI, AR; BAEKEN, C. VANDERHASSELT, MA. The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*, v. 123, 2016.
- DENDOCKER, J; BRUNONI, AR; BAEKEN, C; VANDERHASSELT, MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul*, v. 9, n. 4, p. 501-517, 2016. doi: 10.1016/j.brs.2016.04.006.
- DEDONCKER, J. et al. Combined transcranial direct current stimulation and psychological interventions: state of the art and promising perspectives for clinical psychology. *Biol Psychol*, v. 158, p. 107991, 2021. doi: 10.1016/j.biopsycho.2020.107991.
- DOCKERY, CA; HUECKEL-WENG, R; BIRBAUMER, N; PLEWNIA, C. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci*, v. 29, n. 22, p. 7271-7277, 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0065-09.2009.
- DOIDGE, N. *The Brain That Changes Itself: Stories of Personal Triumph from the Frontiers of Brain Science*. 1 ed. London: Penguin Group, 2007.
- DONDÉ, C. et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psyc*, v. 1, n. 78, p.123-131, 2017.
- DOCKERY, CA; HUECKEL-WENG, R; BIRBAUMER, N; PLEWNIA, C. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci*, v. 29, p. 7271–7277, 2009.
- DOUGALL, D; POOLE, N; AGRAWAL, N. Pharmacotherapy for chronic cognitive impairment in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 1, n. 12, p. 1-77, 2015.
- DORUK, D; GRAY, Z; BRAVO, GL; PASCUAL-LEONE, A; FREGNI, F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson’s disease. *Neuroscience Letters*, v. 582, p. 27–31, 2014.
- DUARTE, NAC. et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation of Motor Cortex in Cerebral Palsy: A Study Protocol. *Pediatr Phys Ther*, v. 30, n. 1, p. 67-71, 2018.
- DUNNING, DL; WESTGATE, B; ADLAM, AR. A meta-analysis of working memory impairments in survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*, v. 30, 2016.

DROMER, E; KHELOUFI, L; AZOUVI, P. Impaired self-awareness after traumatic brain injury: a systematic review. Part 1: Assessment, clinical aspects and recovery. *Ann Phys Rehabil Med*, v. 64, n. 5, p. 101468, 2021.

EILAM-STOCK, T. et al. Cognitive Telerehabilitation with Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive and Emotional Functioning Following a Traumatic Brain Injury: A Case Study. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 36, n. 3, p. 442-453, Apr, 2021. doi: 10.1093/arclin/acaa059.

ENGLISH, M. et al. Efficacy of self-perception after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, v. 39, n. 1, p. 45-52, 2016.

ELMER, S; BURKARD, M; RENS, B; MEYER, M; JANCKE, L. Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral pré-frontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behav Brain Funct*, [s.l.], v. 5, n. 29, 2009.

FAEHLING, F; PLEWNIA, C. Controlling the Emotional Bias: Performance, Late Positive Potentials, and the Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci*, v. 10, n. 159, 2016. doi: 10.3389/fncel.2016.00159.

FAUL, F; ERDFELDER, E; LANG, AG; BUCHNER, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, v. 39, p. 175-191, 2007.

FAUL, M; CORONADO, V. Epidemiology of traumatic brain injury. In: GRAFMAN, J; SALAZAR, AM. *Handbook of Clinical Neurology*. 3 ed. USA: Elsevier, 2015.

FERNANI, DCGL. et al. Motor intervention on children with school learning difficulties. *Rev bras de crescimento e desenvolvimento hum*, v. 23, p. 209-214. 2013.

FERRUCCI, R. et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord*, v. 118, p. 215–219, 2009.

FILMER, HJ. et al. Improvements in Attention and Decision-Making Following Combined Behavioral Training and Brain Stimulation. *Cerebral Cortex*, [s.l.], p. 1–8, 2016.

FITZPATRICK, S; BAUM, CM. Executive functions. In: CAREY, LM. *Stroke Rehabilitation: Insights from Neuroscience and Imaging*. New York: Oxford UP, 2012. p.208-221.

FÖCKER, J. et al. Neural bases of enhanced attentional control: lessons from action video game players. *Brain Behav*, v. 8, p. e01019, 2018. doi: 10.1002/brb3.1019.

FONSECA, RP. et al. Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components. *Psychol Neurosci*, v. 15, n. 2, p. 183-190, 2012.

FORK, M. et al. Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Injury*, v. 19, p. 101–108, 2005.

- FLEMING, J. et al. The efficacy of prospective memory rehabilitation plus metacognitive skills training for adults with traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 18, n. 3, 2017.
- FREGNI, F. et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, v. 166, p. 23–30, 2005.
- FRENETTE, AJ. et al. Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J of Neurotrauma*, v. 29, p. 1–18, 2012.
- GALETTO, V; SACCO K. Neuroplastic changes induced by cognitive rehabilitation in traumatic brain injury: a review. *Neurorehabil Neural Repair*, v. 31, p. 800–13, 2017.
- GANDIGA, PC; HUMMEL, FC; COHEN, LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* v. 117, p. 845–850, 2006. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003.
- GARCIA-MOLINA, A. et al. Are intelligence and executive functions the same thing? *Rev de Neurol*, v. 50, n. 12, p. 738-746, 2010.
- GOMES-OLIVEIRA, MH. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 34, n. 4, p. 389-394, 2012.
- GOMEZ PSA. et al. Transcranial direct current stimulation in stroke rehabilitation: A review of recent advancements. *Stroke Res Treatment*, 2013, 170256. doi: 10.1155/2013/170256.
- GORENSTEIN, C; PANG, WY; ARGIMON, IL; WERLANG, BSG. *Inventário Beck de Depressão-II. Manual.* São Paulo: Casa do Psicólogo, 2011.
- GORENSTEIN, C. et al. Psychometric Properties of the Portuguese Version of the Beck Depression Inventory on Brazilian College Students. *Journal of Clin Psy*, v. 55, n. 5, p. 553-562, 1999.
- GOUVEIA, P. A. et al. Disorders in planning and strategy application in frontal lobe lesion patients. *Brain Cogn*, v. 63, p. 240-246, 2007.
- GHANAVATI, E et al. Differential role of prefrontal, temporal and parietal cortices in verbal and figural fluency: Implications for the supramodal contribution of executive functions. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, 93700, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-40273-7.
- GHOLAMI, M et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin.*, v. 51, n. 4, p. 319-328, 2021. doi: 10.1016/j.neucli.2021.05.003. PMID: 34088588.
- GRIMM, S. et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, v. 63, n. 4, p. 369-376, 2008.

GROTH-MARTAN, G. Handbook of Psychological Assessment. 4 ed. USA: Wiley, 2003.

GRYNSZPAN, O. ET AL. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med*, v. 41, p. 163–173, 2011.

HAMDAN, AC; HAMDAN, EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychol and Neurosc*, v. 2, n. 2, p. 199-203, 2009.

HARA, T; SHANMUGALINGAM, A; McINTYRE, A; BURHAN, AM. The Effect of Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) on Attention and Memory Function in Stroke Rehabilitation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. v. 11, n. 2, 2021. doi: 10.3390/diagnostics11020227.

HART, T. et al. Awareness of behavioral, cognitive, and physical deficits in acute traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 85, p. 1450-1456, 2004.

HAWKINS, KA. Indicators of brain dysfunction derived from graphic representations of the WAIS-III/WMS-III Technical Manual Clinical Samples Data: A preliminary approach to clinical utility. *The Clin Neuropsychologist*, v.12, n. 4, p. 535-551, 2010.

HEEREN, A; BAEKEN, C; VANDERHASSELT, MA; PHILIPPOT, P; DE RAEDT, R. Impact of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex during attention bias modification: an eye-tracking study. *PLoS One*, v. 10, n. 4, p. 1–16, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124182>>.

HILL, AT; FITZGERALD, PB; HOY, K. E. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimul*, v. 9, n. 2, p. 197-208, Mar-Apr 2016. doi: 10.1016/j.brs.2015.10.006. PMID: 26597929.

HIROE, T. et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Research*, v. 135, p. 229–235, 2005.

HOLSINGER, T. et al. Head injury in early adulthood and the lifetime risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 59, p. 17-22, 2002.

HORVATH, JC. et al. Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp Brain Res*, v. 234, n. 9, p. 2629-42, 2016.

HURKMANS, H L; VAN DEN BERG-EMONS, RJ; STAM, HJ. Energy expenditure in adults with cerebral palsy playing Wii Sports. *Arc of Physical Med and Rehab*, v. 91, p.1577-1581, 2010.

JANG, SH. Review of motor recovery in patients with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, v. 24, p. 349-53, 2009.

JO, J; KIM, Y; KO, M; OHN, S; JOEN, B; et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *Am J Phys Med Rehabil*, v. 88, p. 404-409, 2009.

JONES, KT. et al. Frontoparietal neurostimulation modulates working memory training benefits and oscillatory synchronization. *Brain Research*, v. 15, n. 1667, p. 28-40, 2017.

KAUFMAN, JC; KAUFMAN, AS. Time for the Changing of the Guard: A Farewell to Short Forms of Intelligence Tests. *J of Psychoeducational Assessment*, v. 19, p. 245-267, 2001.

KANG, EK; BAEK, MJ; KIM, S; PAIK, NJ. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci*, v. 27, p.645–650, 2009.

KANG, E; KIM, D; PAIK, N. Transcranial direct current stimulation of the left pré-frontal córtex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Rehabil Med*, v. 44, p. 346–350, 2012.

KATSUKI, F; CONSTANTINIDIS, C. Bottom-up and top-down attention: Different processes and overlapping neural systems. *Neuroscientist*, v. 20, p. 509–521, 2014.

KEKIC, M. et al. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.*, v. 74, p. 70–86, 2016.

KEESER, D. et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting state networks during fMRI. *J Neuroscience*, v. 31, n. 43, p. 15284-15293, 2011.

KHAN, F; BAGULEY, IJ; CAMERON, ID. 4: rehabilitation after traumatic brain injury. *Med J Aust*, v. 178, n. 6, p. 290–295, 2003.

KHAN, A. et al. Impact of anodal high-definition transcranial direct current stimulation of medial prefrontal cortex on stroop task performance and its electrophysiological correlates: A pilot study. *Neurosci Res*, v. 181, p. 46-54, Aug 2022.

KOENIGS, M; GRAFMAN, J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, v. 201, n. 2, p. 239-243, 2009.

KOIZUMI, MS. et al. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no Município de São Paulo, 1997. *Arq Neuropsiquiatr*, [s.l.], v. 58, n. 1, p. 81-89, 2000.

KOLAKOWSKY-HAYNER, SA. et al. Ageing and traumatic brain injury: age, decline in function and level of assistance over the first 10 years post-injury. *Brain Injury*, v. 26, p. 1328-37, 2012.

KUDIELKA, BM; HELLHAMMER, H; KIRSCHBAUM, C. Ten years of research with the Trier Social Stress Test. In: *Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*, p. 83, 2007.

KREUZER, PM. et al. A Comprehensive Review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS Utilizing a Double Cone Coil. *Neuromodulation*, v. 22, p. 851–866, 2019.

KRONBERG, G; BRIDI, M; ABEL, T; BIKSON, M; PARRA, LC. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: Activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimulation*, v. 10, n. 1, p. 51–58, 2017.

KRONBERG, G; RAHMAN, A; SHARMA, M; BIKSON, M; PARRA, LC. Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro. *Brain Stimul.*, v. 13, 2020.

LALLY, N; NORD, CL; WALSH, V; ROISER, JP. Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *Research*, v. 2, 2013.

LANE, AM; ROY, J; HANIN, NA. Validity of the Brunel Mood Scale for use with Malaysian athletes. *J Sports Sci Med*, v. 11, p. 131–135, 2012.

LANG, N. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*, v. 156, n. 4, p. 439–43, 2004.

LEE, SY; JEON, YT; KIM, BR; HAN, EY. Combined treatment of botulinumtoxin and robot-assisted rehabilitation therapy on poststroke, upper limb spasticity: A case report. *Medicine*, Baltimore, v. 96, n. 51, 2017.

LESNIAK, M. et al. 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*, v. 29, n. 3, p. 20–29, 2014.

LEVIN, H; KRAUS, MF. The frontal lobes and traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 6, p. 443–454, 1994.

LEZAK, M. *Neuropsychological Assessment*. USA: Oxford University Press, 2004.

LIU, YW; CHEN, ZH; LUO, J et al. Explore combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function after stroke. *J Rehabil Med.*, v. 53, n. 3, p. jrm00162, 2021.

LIN, H; JORGE, R. Treatment of Mood Disorders Following Traumatic Brain Injury. In *New Therapeutics for Traumatic Brain Injury*, Academic Press, v. 19 n. 8, p. 824–831, 2003.

LOHSE, K; SHIRZAD, N; VERSTER, A; HODGES, N; VAN DER LOOS, HF. Video games and rehabilitation: using design principles to enhance engagement in physical therapy. *J Neurol Phys Ther*, v. 37, n. 4, p. 166–75, 2013.

LONG, K; RAGER, B; ADAMS, G. Deficit awareness and cognitive performance in individuals with acquired brain injury. *Neurorehabilitation*, v. 34, n. 1, p. 45–53, 2014.

LOO, CK. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, v. 200, n. 1, p. 52–59, 2012.

LOO, CK et al. International randomized-controlled trial of transcranial direct current stimulation in depression. *Brain Stimul.*, v. 11, n. 1, p. 125–133, 2018.

- LOOI, CY. et al. Combining brain stimulation and video game to promote long-term transfer of learning and cognitive enhancement. *Sci Rep*, v. 23, n. 6, p. 220-03, 2016.
- MAAS, AIR; STOCCHETTI, N; BULLOCK, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*, v. 7, n. 728-41, 2008.
- MACLEAN, N. et al. The concept of patient motivation: a qualitative of stroke professionals' attitudes. *Stroke*, v. 33, n. 2, p. 444–448, 2002.
- MAHESAN, D. et al. Modulation of the executive control network by anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex improves task shielding in dual tasking. *Sci Rep*, v. 13, n. 1, p. 6177, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-33057-7.
- MANENTI, R; COTELLI, MS; COBELLI, C et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimul.*, v. 11, n. 6, p. 1251-1262, Nov-Dec 2018.
- MANCUSO, LE et al. Does transcranial direct current stimulation improve healthy working memory?: A meta-analytic review. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 28, p. 1063–1089, 2016.
- MARTIN, DM. et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *Inter J of Neuropsychopharmacology*, v. 16, p. 1927–1936, 2013.
- Martin, DM; Liu, R; Alonzo, A; Green, M; Loo, CK. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res*, v. 232, n. 10, p. 3345-3351, 2014. doi: 10.1007/s00221-014-4022-x.
- MARTINS, ET. et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariated analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. *J Trauma*, v. 67, p. 85-90, 2009.
- MATHIAS, JL; MANSFIELD, KM. Prospective and declarative memory problems following moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, v.19, n. 4, p. 271–82, 2005.
- MEARES, S. et al. The prospective course of postconcussion syndrome: the role of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, v. 25, p. 454–465, 2011.
- MENON, DK. et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arc of Physical Med and Rehab*, Philadelphia, v. 91, n. 11, p. 1637-1640, 2010.
- MELO, JR; SILVA, RA; MOREIRA, JR. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*, v. 62, n. 3A, p. 711-714, 2004.
- METUKI, N; SELA, T; LAVIDOR, M. Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, v. 5, 2012.
- MICHELS, L. et al. Frontal gaba levels change during working memory. *PLoS One*, v. 7, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0031933.

MILLER, J. et al. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) increases frontal-midline theta activity in the human EEG: a preliminary investigation of non-invasive stimulation. *Neurosci Lett*, v. 588, p. 114-119, 2015. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.014.

MINIUSSI, CM. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimulation*, v. 1, p. 326–36, 2008.

MINIUSSI, CM; HARRIS, JA; RUZZOLI, M. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 37, p. 1702–12, 2013. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.014.

MIR-MOGHTADAEI, A. et al. Concordance Between BeamF3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stimul*, v. 8, n. 1, p. 965-973, 2015.

MIRANDA, ICP. et al. Development and initial validation of the Brazil Mood Scale. *Australian Psychological Society Annual Conference*, p. 23–7, 2008.

MITRUSHINA, M; BOONE, K; RAZANI, J; D'ELIA, L. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. USA: Oxford University Press, 2005.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, v. 8, n. 5, p. 336-41, 2010.

MOTA, MMPE. et al. Cognitive screening: comparisons between the mini-mental and the trail-making test. *Estud psicol*, v. 25, n. 3, p. 354-359, 2008.

MULQUINEY, PG; HOY, KE; DASKALAKIS, ZJ; FITZGERALD, PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol*, v. 122, p. 2384–2389, 2011.

MYRUSKI, S; CHO, H; BIKSON, M; DENNIS-TIWARY, TA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) augments the effects of gamified, mobile attention bias modification. *MedRxiv*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20057141>>.

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

MCGURK, SR. et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, v. 164, n. 12, p. 1791-1802, 2007.

NASIRI, F. et al. Augmenting the unified protocol with transcranial direct current stimulation: Effects on emotion regulation and executive dysfunction. *Clin Psychol Psychother*, v. 30, n. 2, p. 446-457, 2023.

NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE. Common Data Elements – Harmonizing Information. Disponível em: https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/TBI.aspx#tab=Data_Standards. Acesso em: 30 de maio de 2017.

NEJATI, V; SALEHINEJAD, MA; NITSCHKE, MA. Interaction of the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and right orbitofrontal cortex (OFC) in hot and cold executive functions: Evidence from transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroscience*, v. 369, p. 109–123, 2018.

NELSON, JT; McKINLEY, RA; GOLOB, EJ; WARM, JS; PARASURAMAN, R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*, v. 85(Pt 3), p. 909–917, 2014.

NITSCHKE, MA. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, v. 56, p. 255-76, 2004.

NITSCHKE, MA; LIEBETANZ, D; LANG, N; ANTAL, A; TERGAU, F; PAULUS, W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, v. 114, n. 11, p. 2220-2, 2003.

NITSCHKE, MA; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, v. 57, n. 10, p. 1899-901, 2001.

NITSCHKE, MA. et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, v. 15, p. 619-626, 2003.

OH, J. et al. Effect of Home-based Self-administered Transcranial Direct Stimulation in Patients with Mild to Moderate Major Depressive Disorder: A Single-arm, Multicentral Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, v. 21, n. 2, p. 271-278, May 30, 2023. doi: 10.9758/cpn.2023.21.2.271.

OHN, S. H. et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, v. 19, n. 1, p. 43-47, 2008. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd.

OPPELT, K. et al. Influence of demographic factors and clinical status parameters on long-term neurological, psychological and vegetative outcome following traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 19, p. 1-10, 2018.

O'NEIL-PIROZZI, TM. et al. A controlled treatment study of internal memory strategies (IMEMS) following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 25, p. 43–51, 2010.

O'NEIL-PIROZZI, TM; DORUK, D; THOMSON, JM; FREGNI, F. Immediate memory and electrophysiologic effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on neurotypical individuals and individuals with chronic traumatic brain injury: a pilot study. *Intern. J. Neurosci*. v. 127, p. 592–600, 2017.

PADMANABHAN, JL et al. A Human Depression Circuit Derived From Focal Brain Lesions. *Biol. Psychiatry*, v. 86, p. 749–758, 2019.

PARANHOS, ME; ARGIMON, IIL; WERLANG, BSG. Propriedades Psicométricas do Inventário de Depressão de Beck–II (BDI–II) em adolescentes. *Avaliação Psicológica*, v. 9, n.3, p. 383-392, 2010.

PARK, S; KOH, E; CHOI, H; KO, M. 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*, v. 54, p. 484-488, 2013.

PARK, MO; LEE, SH. Effects of cognitive-motor dual-task training combined with auditory motor synchronization training on cognitive functioning in individuals with chronic stroke: A pilot randomized controlled trial. *Medicine*, Baltimore, v. 97, n. 22, 2018.

PERGHER, V. et al. The benefits of simultaneous tDCS and working memory training on transfer outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*, v. 15, n. 6, p. 1541-1551, 2022.

PILLONI, G. et al. Tolerability and feasibility of at-home remotely supervised transcranial direct current stimulation (RS-tDCS): Single-center evidence from 6,779 sessions. *Brain Stimul*, v. 15, n. 3, p. 707-716, May-Jun 2022. doi: 10.1016/j.brs.2022.04.014.

PONSFORD, JL. et al. Longitudinal follow-up of patients with traumatic brain injury: Outcome at two, five and ten years post-injury. *J of Neurotrauma*, v. 31, n. 1, p. 64-77, 2014.

POREISZ, C; BOROS, K; ANTAL, A; PAULUS, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, v. 72, n. 4-6, p. 208-14, 2007.

QUINN, DK. et al. Transcranial direct current stimulation modulates working memory and prefrontal-insula connectivity after mild-moderate traumatic brain injury. *Front Hum Neurosci*, v. 16, p. 1026639, out. 2022. doi: 10.3389/fnhum.2022.1026639.

R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2018.

RABIPOUR, S; WU, AD; DAVIDSON, PSR; IACOBONI, M. Expectations may influence the effects of transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia*, v. 119, 2018.

RABIN, LA; BARR, WB; BURTON, LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arc of Clin Neuropsychology*, v. 20, p. 33-65, 2005.

RAZZA, L.B. et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *J Affect Disord.*, v. 37, n. 7, p. 594–608, 2020.

RAZZA, L. B. et al. Follow-up effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, v. 302, p. 114024, ago. 2021. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114024.

REES, L. et al. Cognitive interventions postacquired brain injury. *Brain Inj*, v. 21, n. 2, p. 161–200, 2007.

REINHART, RM et al. Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Atten Percept Psychophys*, v. 79, n. 1, p. 3-23, 2017. doi: 10.3758/s13414-016-1224-2.

RIGONATTI, S. et al. Transcranial direct stimulation, and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry*, v. 23, p. 74–7610, 2008.

RICHMOND, LL. et al. Transcranial direct current stimulation enhances verbal working memory training performance over time and near transfer outcomes. *J Cogn Neurosci*, v. 26, n. 11, p. 2443-2454, Nov 2014. doi: 10.1162/jocn_a_00657. PMID: 24742190.

ROCHAT, L. et al. Executive disorders and perceived socio-emotional changes after traumatic brain injury. *J Of Neuropsychology*, [s.l.], v. 3, n. 2, p.213-227, set. 2009.

ROCK, P. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, v. 44, n. 10, p. 2029-2040, 2014.

ROMERO-MARTÍNEZ, Á. et al. A Systematic Review of the Effectiveness of Non-Invasive Brain Stimulation Techniques to Reduce Violence Proneness by Interfering in Anger and Irritability. *J Clin Med*, v. 9, n. 3, p. 882, 2020. doi: 10.3390/jcm9030882.

RUDROFF, T; WORKMAN, CD. Transcranial Direct Current Stimulation as a Treatment Tool for Mild Traumatic Brain Injury. *Brain Sci.*, v. 11, 2021.

RUSHBY, JA et al. tDCS effects on task-related activation and working memory performance in traumatic brain injury: A within group randomized controlled trial. *Neuropsychol Rehabil.*, v.31, 2021.

RUF, SP; FALLGATTER, AJ; PLEWNIA, C. Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 876, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-01055-1.

RYPMA, B; BERGER, JS; D'ESPOSITO, M. The influence of working memory demand and patient performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci*, v. 14, p. 721–31, 2002.

SACCO, K. et al. Rehabilitation of communicative abilities in patients with a history of TBI: behavioural improvements and cerebral changes in resting-state activity. *Front Behav Neurosci*, v. 10, p. 48, 2016.

SACCO, K. 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*, v. 31, p.10:57, 2016.

SALEHINEJAD, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex of major depression: improving visual working memory, reducing depressive symptoms. *NeuroRegulation*, v. 2, n. 1, p. 37, 2015.

SALEHINEJAD, M. A. et al. Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD): evidence from transcranial brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *J Affect Disord*, v. 210, p. 241-248, 2017.

SANCHEZ-LOPEZ, A. et al. Neurocognitive mechanisms behind emotional attention: inverse effects of anodal tDCS over the left and right DLPFC on gaze disengagement from emotional faces. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, v. 18, n. 3, p. 485–494, 2018.

SANTOS, S; CORRÊA, UC; FREUDENHEIM, AM. Variabilidade de performance numa tarefa de “timing” antecipatório em indivíduos de diferentes faixas etárias. *Rev Paul Educ Fís*, v. 17, n. 2, p.154-62, 2003.

SATHAPPAN, AV; LUBER, BM; LISANBY, SH. The dynamic duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 89, p. 347-360, 2019.

SEIBT, O; BRUNONI, AR; HUANG, Y; BIKSON, M. The pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated methods to target the left dorsolateral pre-frontal cortex with symmetric bicephalic transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. v. 8, p. 590–602, 2015. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.401.

SOUZA DE, FFR; CAMPOS TF. TESTE DE LABIRINTO: INSTRUMENTO DE ANÁLISE NA AQUISIÇÃO DE UMA HABILIDADE MOTORA. *Rev Bras Fisioter*, v. 10, n. 3, p. 355-360, 2006.

SCHNEIDER, M. et al. Altered DLPFC–hippocampus connectivity during working memory: Independent replication and disorder specificity of a putative genetic risk phenotype for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 43, n. 5, p. 1114–1122, 2017.

SCHULZ-HEIK, RJ. et al. Service needs and barriers to care five or more years after moderate to severe TBI among veterans. *Brain Injury*, v. 31, n. 10, p. 1287-93, 2017.

SHAHEIWOLA, N; ZHANG, B; JIA, J; ZHANG, D. Using tDCS as an Add-On Treatment Prior to FES Therapy in Improving Upper Limb Function in Severe Chronic Stroke Patients: A Randomized Controlled Study. *Front Hum Neurosci*, v. 19, n. 22, p. 233, 2018.

SHAPI'I, A; ZIN, NAM; ELAKLOUK, AM. A Game System for Cognitive Rehabilitation. *Biomed Res Int*, v. 2015, p. 1-7, 2015.

SHAW, MT et al. Remotely supervised transcranial direct current stimulation: An update on safety and tolerability. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, v. 128, n. 56211, 2017.

SHIH, CH; CHANG, ML; SHIH, CT. A new limb movement detector enabling people with multiple disabilities to control environmental stimulation through limb swing with a gyration air mouse. *Research in Develop Disabilities*, v. 31, p. 75-880, 2010.

SHIOZAWA, P. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.*, v. 17, p. 1443–1452, 2014.

SKANDSEN, T. et al. Cognitive impairment 3 months after moderate and severe traumatic brain injury: a prospective follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 91, n. 12, p. 1904–13, 2010.

SMUCNY, J. What transcranial direct current stimulation intensity is best for cognitive enhancement? *J Neurophysiol*, v. 125, n. 2, p. 606-608, Feb 1, 2021. doi: 10.1152/jn.00652.2020.

SPIKMAN, JM. et al. Effects of a multifaceted treatment program for executive dysfunction after acquired brain injury on indications of executive functioning in daily life. *J of the Inter Neuropsychol Society*, v. 16, p. 118–129, 2010.

SPLITZ, G; ALWAY, Y; GOULD, KR; PONSFORD, JL. Disrupted white matter microstructure and mood disorders after traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 29, n. 4, p. 807–815, 2017.

STAGG, CJ; LIN, RL; MEZUE, M; SEGERDAHL, A; KONG, Y et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 33, 2013.

STAGG, CJ; NITSCHKE, MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, v. 17, n. 1, p. 37-53, 2011.

STÉFAN, A; MATHÉ, JF. What are the disruptive symptoms of behavioral disorders after traumatic brain injury? A systematic review leading to recommendations for good practices. *Ann Phys Rehabil Med*, v. 59, n. 1, p. 5–17, 2016.

STEPHENS, JA; BERRYHILL, ME. Older adults improve on everyday tasks after working memory training and neurostimulation. *Brain Stimul*, 2016. doi: 10.1016/j.brs.2016.04.001.

STUSS, DT. Traumatic brain injury: relation to executive dysfunction and the frontal lobes. *Curr Opin Neurol*, v. 24, n. 6, p. 584–589, 2011.

STRAUSS, E; SHERMAN, EMS; SPREEN, O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3 ed. USA: Oxford University Press, 2006.

TADINI, L. et al. Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *J ECT*, v. 27, p. 134–140, 2011.

TAM, SF; MAN, WK. Evaluating computer-assisted memory retraining programmes for people with posthead injury amnesia. *Brain Inj*, v. 18, p. 461–70, 2004.

TAYLOR, M; HEATON, R. Sensitivity and specificity of WAISIII/WMS-III demographically corrected factors scores in neuropsychological assessment. *J of the Inter Neuropsychol Society*, v. 7, p. 867-874, 2001.

TEASDALE, G; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, v. 2, p. 81-84, 1974.

TERRY, PC; LANE, AM; LANE, HJ; KEOHANE, L. Development and validation of a mood measure for adolescents. *J Sports Sei*, v. 17, p. 861-72. 13, 1999.

TERRY, PC; LANE, AM; FOGARTY, GJ. Construct validity of the POMS-A for use with adults. *Psychol Sport Exerc*, v. 4, p. 125-39, 2003.

TOGLIA, J; KIRK, U. Understanding awareness deficits following brain injury. *NeuroRehabilitation*, v. 15, n. 1, p. 57-70, 2000.

TULSKY, DS. et al. Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III. New York: Academic Press, 2003.

THE CONCUSSION/mTBI WORKING GROUP. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/mTBI. *J Rehabil Res Dev*, v. 46, n. 6, p. CP1-68, 2009.

TRAHAN, E; PÉPIN, M; HOPPS, S. Impaired awareness of deficits and treatment adherence among people with traumatic brain injury or spinal cord injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 21, p. 226-235, 2006.

TRUMBO, MC. et al. Enhanced working memory performance via transcranial direct current stimulation: The possibility of near and far transfer. *Neuropsychologia*, v. 93, pt A, p. 85-96, Dec 2016. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.10.011.

ULAM, F; SHELTON, C; RICHARDS, L, 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*. v. 126, p. 486–496, 2015. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.015.

VALIENGO, L. et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety*, v. 30, p. 646-653, 2013.

VAN LIESHOUT, ECC. et al. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. *Neurorehabil. Neural Repair*, v. 33, p. 355-374, 2019. doi: 10.1177/1545968319834900.

VAN WILK, CH; MARTIN, JH; HANS-ARENDSE, C. Clinical utility of the Brunel Mood Scale in screening for post-traumatic stress risk in a military population. *Mil. Med*, p. 178, 372–376, 2013.

VILLAMAR, MF; PORTILLA, AS; FREGNI, F; ZAFONTE, R. Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation*, v. 15, n. 4, p. 326-38, jul. 2012.

VILLEMURE, R; NOLIN, P; LE, SN. Self-reported symptoms during post-mild traumatic brain injury in acute phase: influence of interviewing method. *Brain Injury*, v. 25, p. 53–64, 2011.

VIRK, S. et al. Cognitive remediation of attention deficits following acquired brain injury: A systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, v. 36, p. 367–377, 2015.

VON STEINBUCHER, N. et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale development and metric properties. *J Neurotrauma*, v. 27, n. 7, p. 1167–1185, 2010a.

VON STEINBUCHER, N. et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J Neurotrauma*, v. 27, n. 7, p. 1157–1165, 2010b.

WAGER, TD; JONIDES, J; READING, S. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, v. 22, p. 1679–1693, 2004.

WANG, YP; GORENSTEIN, C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras de Psiquiat*, v. 35, p. 416-431, 2013.

WECHSLER, D. WAIS-III: Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WILKINSON, ST; HOLTZHEIMER, PE; GAO, S; KIRWIN, DS; PRICE, RB. Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biol Psychiatry*, v. 85, p. 454-465, 2019.

WILSON, L. et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Neurology*, v. 16, p.813-824, 2017.

WOLINSKY, F. D. et al. The effect of speed-of-processing training on depressive symptoms in active. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 64, p. 468-472, 2009. doi: 10.1093/gerona/gln044.

WHITENECK, G. et al. Population-based estimates of outcomes after hospitalization for traumatic brain injury in Colorado. *Arch of Physical Med and Rehab*, v. 85, n. 4, p. 73–81, 2004.

WYKES, T. et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, v. 168, n. 5, p. 472-485, 2011.

YANOVICH, E; RONEN, O. The Use of Virtual Reality in Motor Learning: A Multiple Pilot Study Review. *Advances in Physical Edu*, v.5, p. 188-193, 2015.

YOON, JH; GRANDELIS, A; MADDOCK, RJ. Dorsolateral Prefrontal Cortex GABA Concentration in Humans Predicts Working Memory Load Processing Capacity. *J. Neurosci.*, v. 36, p. 11788–11794, 2016.

ZAEHLE, T; SANDMANN, P; THORNE, JD; JÄNCKE, L; HERRMANN, CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: Combined behavioral and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci.* v. 12, n. 2, 2011.

ZANAO, T. A. et al. Impact of two or less missing treatment sessions on tDCS clinical efficacy: Results from a factorial, randomized, controlled trial in major depression. *Neuromodulation*, v. 17, n. 8, p. 737-742, 2014. doi: 10.1111/ner.12167.

ZIEMMERMANN, N. et al. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement Neuropsychol*, v. 9, n. 2, p. 120-127, 2015.

ZIEMMERMANN, N; CARDOSO, CO; KRISTENSEN, CH; FONSECA, RP. Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. *Trends Psychiatry Psychother*, v. 39, n. 3, p. 188-195, 2017.

ZHOU Q, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Med.*, v. 70, p. 17-26, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário Sociodemográfico e Neurológico

Código do participante:
Avaliador:
Data:
Nome:
Responsável legal:
Endereço:
Tel:

Data de nascimento	Raça
Idade	<input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Outro
Gênero <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Dominância <input type="checkbox"/> Direita <input type="checkbox"/> Esquerda <input type="checkbox"/> Bilateral
Estado Civil	Mora com:

Nível educacional <input type="checkbox"/> Nunca estudou <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental <input type="checkbox"/> Ensino Médio <input type="checkbox"/> Bacharelado <input type="checkbox"/> Mestrado <input type="checkbox"/> Doutorado <input type="checkbox"/> Desconhecido
Anos de escolaridade:
Ocupação antes da lesão:
Ocupação atual:
Renda atual <input type="checkbox"/> Sem renda <input type="checkbox"/> < 1 salário <input type="checkbox"/> 1-2 salários <input type="checkbox"/> 3-4 salários <input type="checkbox"/> > 5 salários

Tabagismo <input type="checkbox"/> Sim Quanto tempo? <input type="checkbox"/> Não	Alcoolismo <input type="checkbox"/> Sim Quanto tempo? <input type="checkbox"/> Não
---	--

<input type="checkbox"/> Parou Quanto tempo?	<input type="checkbox"/> Parou Quanto tempo?
Quantidade de cigarros/dia:	Quantidade de álcool/dia:
Outras drogas	

Data TCE
<p>Causa</p> <input type="checkbox"/> Acidentes ferroviários <input type="checkbox"/> Acidentes de trânsito de veículos automóveis <input type="checkbox"/> Acidentes não relacionados com veículo a motor <input type="checkbox"/> Outros acidentes com veículos rodoviários <input type="checkbox"/> Acidentes com transporte em água <input type="checkbox"/> Acidentes de transporte aéreo e espacial <input type="checkbox"/> Acidentes de veículos não classificados <input type="checkbox"/> Envenenamento acidental por drogas, substâncias medicinais e produtos biológicos <input type="checkbox"/> Envenenamento acidental por outras substâncias sólidas e líquidas, gases e vapores <input type="checkbox"/> Prejuízos aos pacientes durante o atendimento médico e cirúrgico <input type="checkbox"/> Procedimentos cirúrgicos e médicos como causa de reação anormal de complicações, sem menção de desastres no momento do procedimento <input type="checkbox"/> Quedas <input type="checkbox"/> Acidentes causados por incêndio e chamas <input type="checkbox"/> Acidentes devido a fatores naturais e ambientais <input type="checkbox"/> Acidentes causados por submersão, asfixia e corpos estranhos <input type="checkbox"/> Efeitos tardios da lesão acidental <input type="checkbox"/> Medicamentos, substâncias medicinais e biológicas que causam efeitos adversos em uso terapêutico <input type="checkbox"/> Suicídio <input type="checkbox"/> Homicídio e lesão propositalmente infligido por outras pessoas <input type="checkbox"/> Violência Doméstica <input type="checkbox"/> Lesões relacionadas ao esporte <input type="checkbox"/> Ferimento indeterminado, acidental ou propositalmente infligido <input type="checkbox"/> Acidentes de trabalho
<p>Tipo de TCE</p> <input type="checkbox"/> Fechado <input type="checkbox"/> Golpe <input type="checkbox"/> Penetrante <input type="checkbox"/> Esmagamento
<p>Mecanismo do TCE</p> <input type="checkbox"/> Aceleração/Desaceleração <input type="checkbox"/> Impacto direto: golpe na cabeça <input type="checkbox"/> Impacto direto: cabeça contra objeto <input type="checkbox"/> Esmagamento

<input type="checkbox"/> Explosão <input type="checkbox"/> Queda ao nível do solo <input type="checkbox"/> Queda de altura > 1 metro <input type="checkbox"/> Ferimento à bala <input type="checkbox"/> Fragmentos (estilhaços) <input type="checkbox"/> Outra lesão penetrante
Probabilidade de que o participante / sujeito estava sob a influência do álcool? <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Suspeito <input type="checkbox"/> Confirmado <input type="checkbox"/> Desconhecido
Área cerebral do trauma
Nº de traumas
Nº de concussões
Grau do TCE <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Grave
Tempo de TCE <input type="checkbox"/> Agudo <input type="checkbox"/> Subagudo <input type="checkbox"/> Crônico
Defeito craniano <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Tamanho do defeito <input type="checkbox"/> Pequeno (cm:) <input type="checkbox"/> Médio (cm:) <input type="checkbox"/> Grande (cm:) Local
Cranioplastia <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Material da prótese <input type="checkbox"/> Titânio <input type="checkbox"/> Metilmetacrilato <input type="checkbox"/> Outro: Tamanho da prótese <input type="checkbox"/> Pequeno (cm:) <input type="checkbox"/> Médio (cm:) <input type="checkbox"/> Grande (cm:) Local
Dispositivos metálicos cerebrais <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Desordens psicóticas
Doenças Neurológicas
Depressão

Episódio Hipotensivo prévio <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Suspeito <input type="checkbox"/> Desconhecido
Episódio Hipóxico prévio <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Suspeito <input type="checkbox"/> Desconhecido
Doença Cardíaca <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Suspeito <input type="checkbox"/> Desconhecido

Epilepsia

Sim Não Suspeito Desconhecido

Outra doença referida**Medicamentos em uso****Terapia de Reabilitação Cognitiva**

Sim Não

Frequência**Sinais e sintomas**

Dor de cabeça Sim Não Desconhecido

Fadiga Sim Não Desconhecido

Sensibilidade à luz Sim Não Desconhecido

Formigamento Sim Não Desconhecido

Confusão mental Sim Não Desconhecido

Lentidão Sim Não Desconhecido

Dificuldade de concentração Sim Não Desconhecido

Dificuldade de memorização/lembrar Sim Não Desconhecido

Irritabilidade Sim Não Desconhecido

Tristeza Sim Não Desconhecido

Nervosismo Sim Não Desconhecido

Outro**Os sintomas do TCE prejudicam a atividade cognitiva?**

Sim Não Desconhecido

Escore no Mini-Mental

Observações

O participante preenche os critérios de inclusão do estudo?

Sim Não

Há algum critério de exclusão no qual o participante se encaixa?

Sim Não

Assinatura do avaliador

APÊNDICE B – Instrumento de avaliação direcionada e auto referida de efeitos adversos

CÓDIGO DO PARTICIPANTE:
AVALIADOR:
DATA:
Nº sessão:

EFEITOS ADVERSOS	
<input type="checkbox"/> Formigamento	<input type="checkbox"/> Fadiga
<input type="checkbox"/> Sensação de prurido	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça
<input type="checkbox"/> Outro. Qual?	

LOCAL REFERIDO:

INTENSIDADE	
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Forte
<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Intenso

Conduta indicada para o participante:

Se efeito adverso grave, relatado ao Comitê de Ética em:
--

Assinatura do avaliador

APÊNDICE C – Resultados da regressão linear mista com efeito aleatório de indivíduo e fatores de interação entre intervenção, período e tempo.

Variável	Intervenção (β , p)	Período (β , p)	Tempo (β , p)	Intervenção* Período (β , p)	Intervenção* Tempo (β , p)	Período* Tempo (β , p)	Intervenção* Período* Tempo (β , p)
DOD	0.9, 0.484	-0.1, 0.946	-0.6, 0.291	-0.4, 0.792	0.4, 0.548	0.5, 0.349	-0.7, 0.394
DOI	2.7, 0.010	0.6, 0.485	-0.2, 0.606	-0.3, 0.837	-0.8, 0.205	0.0, 0.935	0.4, 0.565
Dígitos ponderado	2.8, 0.039	0.8, 0.490	-0.6, 0.321	-1.3, 0.433	-0.2, 0.778	0.3, 0.571	0.0, 0.987
SNL ponderado	4.7, 0.001	1.7, 0.139	0.0, 1.00	-3.3, 0.072	-1.3, 0.085	-0.4, 0.515	1.2, 0.150
Aritmética ponderado	1.7, 0.080	-0.1, 0.926	-0.3, 0.408	0.3, 0.812	-0.4, 0.435	0.2, 0.662	0.2, 0.789
IMO	17.0, 0.001	3.7, 0.371	-1.6, 0.479	-7.8, 0.183	-3.4, 0.269	0.6, 0.810	1.8, 0.585
IMO percentil	27.1, 0.033	5.3, 0.611	-1.1, 0.841	-17.9, 0.225	-8.6, 0.277	0.0, 0.995	7.4, 0.373
Códigos ponderado	1.4, 0.221	1.9, 0.063	0.0, 1.00	-1.4, 0.358	-0.2, 0.748	-0.2, 0.666	0.2, 0.776
Trilhas – A	-27.3, 0.569	-8.9, 0.826	10.6, 0.610	-2.8, 0.962	0.9, 0.976	-10.0, 0.647	-0.2, 0.996
Trilhas – B	-176.8, 0.041	-106.6, 0.148	-20.4, 0.558	80.6, 0.482	38.3, 0.438	23.4, 0.525	-21.0, 0.687
Trilhas - B-A	-149.4, 0.048	-97.7, 0.127	-31.0, 0.318	83.6, 0.394	37.4, 0.393	33.4, 0.308	-21.1, 0.648
Stroop - C1 (tempo)	1.4, 0.872	7.9, 0.318	3.3, 0.329	-13.1, 0.319	-0.2, 0.963	-2.5, 0.489	0.5, 0.914
Stroop - C2 (tempo)	-5.3, 0.768	3.5, 0.831	1.3, 0.831	-15.3, 0.588	2.7, 0.763	-1.1, 0.862	-1.1, 0.904
Stroop - C3 (tempo)	-23.2, 0.466	8.1, 0.784	5.8, 0.555	-10.6, 0.842	10.9, 0.433	-5.6, 0.586	-6.2, 0.672
Stroop – Interferência	-23.9, 0.376	0.9, 0.970	2.3, 0.779	2.3, 0.958	11.2, 0.342	-3.0, 0.729	-7.0, 0.573
BDI	-9.3, 0.009	1.7, 0.565	2.4, 0.104	1.6, 0.725	1.6, 0.460	-2.1, p = 0.174	-0.5, p = 0.836
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	-2.8, 0.927	-3.7, 0.888	-5.6, 0.654	-3.3, 0.936	8.3, 0.635	6.4, 0.622	-7.8, 0.672
QOLIBRI – Autocuidado	46.5, 0.203	-17.0, 0.590	-4.4, 0.759	-30.2, 0.553	-9.5, 0.642	13.3, 0.382	5.2, 0.807
QOLIBRI – Emoções	26.7, 0.347	18.3, 0.442	13.1, 0.286	-6.9, 0.844	-5.3, 0.758	-9.6, 0.459	-2.8, 0.879

Variável	Intervenção (β , p)	Período (β , p)	Tempo (β , p)	Intervenção* Período (β , p)	Intervenção* Tempo (β , p)	Período* Tempo (β , p)	Intervenção* Período* Tempo (β , p)
QOLIBRI – Relações sociais	-24.4, 0.547	-46.7, 0.183	-12.2, 0.460	50.1, 0.362	17.6, 0.449	17.7, 0.311	-18.2, 0.460
QOLIBRI – Cognição	-2.8, 0.830	2.2, 0.843	2.8, 0.592	31.6, 0.082	0.0, 1.00	-3.3, 0.542	-5.0, 0.523
BRUMS – Depressão	-4.1, 0.289	-2.8, 0.414	-0.2, 0.875	5.1, 0.386	0.3, 0.868	0.8, 0.585	0.2, 0.939
BRUMS – Fadiga	-0.7, 0.857	-0.1, 0.973	1.0, 0.475	1.5, 0.777	-1.2, 0.536	-1.0, 0.498	1.6, 0.454
BRUMS – Confusão mental	-5.7, 0.110	-3.6, 0.254	-1.1, 0.384	7.5, 0.166	1.8, 0.325	1.4, 0.309	-1.1, 0.548
BRUMS – Raiva	-5.7, 0.081	-6.1, 0.036	-1.9, 0.113	9.4, 0.057	1.9, 0.259	2.2, 0.078	-2.2, 0.214
BRUMS – Tensão	-0.4, 0.882	-0.8, 0.761	-0.4, 0.675	-0.6, 0.899	0.9, 0.554	0.7, 0.529	-0.3, 0.847
BRUMS – Vigor	-2.0, 0.567	0.3, 0.932	-0.6, 0.686	3.5, 0.473	2.2, 0.255	0.1, 0.959	-1.9, 0.362
Número de labirintos	4.1, 0.047	0.0, 0.987	-1.0, 0.242	-1.3, 0.628	-0.2, 0.853	0.6, 0.516	0.1, 0.947
Tempo médio por labirinto	-4.6, 0.928	30.6, 0.499	20.9, 0.260	-25.6, 0.738	-7.3, 0.780	-8.6, 0.658	-3.4, 0.901
Genius – Erros	-10.2, 0.086	-4.4, 0.413	1.8, 0.317	13.1, 0.180	-0.2, 0.953	-1.2, 0.523	0.6, 0.816
Genius – Sequência	2.7, 0.089	-0.2, 0.877	-0.7, 0.263	-0.8, 0.727	-0.3, 0.699	0.7, 0.298	-0.3, 0.758
Genius – Pontuação	474.9, 0.027	84.3, 0.638	-124.6, 0.126	-344.8, 0.244	-43.9, 0.708	88.9, 0.300	-27.9, 0.822
Timing Coincident	0.2, 0.630	0.4, 0.343	0.2, 0.630	-0.2, 0.830	-0.9, 0.393	-0.2, 0.830	0.5, 0.300
TR_S	0.0, 0.948	1.1, 0.167	0.0, 0.948	-0.6, 0.600	-0.8, 0.615	-0.6, 0.600	1.0, 0.242
TR_F	-0.5, 0.684	1.9, 0.154	-0.5, 0.684	-1.0, 0.439	-0.6, 0.728	-1.0, 0.439	1.3, 0.643

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: IMO – Índice de Memória Operacional; G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, WAIS III – Escala de Inteligência de Weschler III, DOD – Dígitos Ordem Direta, DOI – Dígitos Ordem Indireta, SNL – Sequência de Números e Letras, AR – Aritmética, COD – Códigos, TTA – Teste de Trilhas A, TTB – Teste de Trilhas B, TSCP – Teste *Stroop* de Cores e Palavras, BDI – Questionário de Depressão de Beck – QOLIBRI - *Quality of life after Brain Injury*, BRUMS - Escala de Humor de Brunel, TRS – Tempo de Reação Simples, TRF – Tempo de Reação Fadiga.

APÊNDICE D – Resultados da regressão linear mista para interferência da BRUMS nos domínios depressão, fadiga, confusão mental, raiva, tensão e vigor.

Variável	BRUMS-Depressão	Depressão*Tratamento A
DOD	-0.1, p = 0.134	0.0, p = 0.369
DOI	0.0, p = 0.678	0.0, p = 0.499
DD ponderado	-0.1, p = 0.420	0.0, p = 0.813
SNL ponderado	0.0, p = 0.488	-0.1, p = 0.422
Aritmética ponderado	-0.1, p = 0.009	0.1, p = 0.353
IMO	-0.2, p = 0.409	-0.4, p = 0.292
IMO percentil	-0.2, p = 0.713	0.0, p = 0.957
Códigos ponderado	-0.1, p = 0.095	0.1, p = 0.140
Trilhas – A	-4.4, p = 0.060	2.4, p = 0.439
Trilhas – B	-10.1, p = 0.011	10.9, p = 0.042
Trilhas - B-A	-6.2, p = 0.064	8.8, p = 0.056
Stroop - C1 (tempo)	-0.5, p = 0.213	0.7, p = 0.197
Stroop - C2 (tempo)	-1.1, p = 0.103	0.9, p = 0.346
Stroop - C3 (tempo)	-0.7, p = 0.530	-0.8, p = 0.619
Stroop - interferência	-0.1, p = 0.903	-1.5, p = 0.238
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	0.3, p = 0.822	-0.5, p = 0.765
QOLIBRI – Autocuidado	-1.0, p = 0.504	1.0, p = 0.647
QOLIBRI – Emoções	-1.8, p = 0.104	2.0, p = 0.223
QOLIBRI – Relações sociais	-0.7, p = 0.626	0.8, p = 0.716
QOLIBRI – Cognição	-1.2, p = 0.073	0.8, p = 0.343
Número de labirintos	0.0, p = 0.624	0.0, p = 0.764
Tempo médio por labirinto	-1.9, p = 0.343	4.2, p = 0.135
Genius – Erros	-0.3, p = 0.139	0.4, p = 0.134
Genius – Sequência	0.0, p = 0.553	-0.2, p = 0.078
Genius – Pontuação	2.1, p = 0.842	-29.5, p = 0.037
Timing Coincident	0.2 p = 0.296	-0.1 p = 0.496
TR_S	-1.3 p = 0.439	0.8 p = 0.343
TR_F	0.0 p = 0.678	0.1 p = 0.140

Variável	BRUMS-Fadiga	Fadiga*Tratamento
DOD	-0.1, p = 0.121	0.1, p = 0.065
DOI	0.0, p = 0.738	0.0, p = 0.969
DD ponderado	0.0, p = 0.440	0.1, p = 0.340
SNL ponderado	-0.1, p = 0.377	-0.1, p = 0.231
Aritmética ponderado	0.0, p = 0.586	0.1, p = 0.058

Variável	BRUMS-Depressão	Depressão*Tratamento A
IMO	-0.1, p = 0.638	-0.1, p = 0.737
IMO percentil	0.0, p = 0.964	0.0, p = 0.977
Códigos ponderado	0.0, p = 0.435	0.0, p = 0.601
Trilhas – A	1.5, p = 0.499	-2.5, p = 0.367
Trilhas – B	-3.5, p = 0.355	6.4, p = 0.170
Trilhas - B-A	-6.2, p = 0.041	8.9, p = 0.024
Stroop - C1 (tempo)	0.5, p = 0.162	-0.2, p = 0.644
Stroop - C2 (tempo)	1.0, p = 0.131	-1.0, p = 0.223
Stroop - C3 (tempo)	0.3, p = 0.800	-1.0, p = 0.453
Stroop – interferência	-0.2, p = 0.830	-0.9, p = 0.393
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	-0.6, p = 0.600	-0.8, p = 0.615
QOLIBRI – Autocuidado	-1.0, p = 0.439	-0.6, p = 0.728
QOLIBRI – Emoções	-1.1, p = 0.245	2.4, p = 0.101
QOLIBRI – Relações sociais	-0.6, p = 0.660	2.1, p = 0.281
QOLIBRI – Cognição	-0.2, p = 0.694	-0.6, p = 0.418
Número de labirintos	0.0, p = 0.653	0.0, p = 0.920
Tempo médio por labirinto	-1.1, p = 0.569	3.3, p = 0.172
Genius – Erros	-0.2, p = 0.426	0.4, p = 0.123
Genius – Sequência	-0.1, p = 0.358	-0.1, p = 0.492
Genius – Pontuação	1.3, p = 0.892	-23.2, p = 0.063
Timing Coincident	-0.2 p = 0.830	0.5 p = 0.146
TR_S	0.4 p = 0.223	0.3 p = 0.950
TR_F	-0.1 p = 0.300	0.1 p = 0.393

Variável	BRUMS-Confusão Mental	Confusão Mental*Tratamento
DOD	-0.1, p = 0.110	0.1, p = 0.158
DOI	0.0, p = 0.814	0.0, p = 0.639
DD ponderado	0.0, p = 0.788	0.0, p = 0.987
SNL ponderado	0.0, p = 0.578	-0.1, p = 0.273
Aritmética ponderado	-0.1, p = 0.033	0.0, p = 0.396
IMO	-0.1, p = 0.746	-0.2, p = 0.477
IMO percentil	0.1, p = 0.919	0.5, p = 0.463
Códigos ponderado	-0.1, p = 0.039	0.1, p = 0.074
Trilhas - A	-3.6, p = 0.140	3.0, p = 0.285
Trilhas - B	-6.9, p = 0.091	5.6, p = 0.235
Trilhas - B-A	-3.6, p = 0.292	3.2, p = 0.429
Stroop - C1 (tempo)	-0.3, p = 0.417	0.5, p = 0.241
Stroop - C2 (tempo)	-0.9, p = 0.187	0.8, p = 0.310

Variável	BRUMS-Confusão Mental	Confusão Mental*Tratamento
Stroop - C3 (tempo)	-0.8, p = 0.478	0.6, p = 0.650
Stroop - interferência	-0.4, p = 0.704	0.0, p = 0.982
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	0.4, p = 0.781	0.3, p = 0.866
QOLIBRI – Autocuidado	-2.0, p = 0.151	2.3, p = 0.208
QOLIBRI – Emoções	-0.8, p = 0.420	1.2, p = 0.421
QOLIBRI – Relações sociais	-1.7, p = 0.208	2.0, p = 0.316
QOLIBRI - Cognição	-1.8, p = 0.007	0.8, p = 0.263
Numero de labirintos	0.0, p = 0.737	-0.2, p = 0.192
Tempo médio por labirinto	-2.3, p = 0.249	4.7, p = 0.052
Genius - Erros	-0.3, p = 0.147	0.5, p = 0.068
Genius - Sequência	0.0, p = 0.657	-0.1, p = 0.094
Genius - Pontuação	-1.6, p = 0.878	-27.1, p = 0.029

Variável	BRUMS-Raiva	Raiva*Tratamento A
DOD	0.0, p = 0.440	0.0, p = 0.985
DOI	0.0, p = 0.634	0.1, p = 0.525
DD ponderado	0.0, p = 0.701	0.0, p = 0.844
SNL ponderado	-0.1, p = 0.200	0.0, p = 0.672
Aritmética ponderado	-0.1, p = 0.094	0.1, p = 0.063
IMO	-0.1, p = 0.719	0.0, p = 0.995
IMO percentil	-0.2, p = 0.789	0.5, p = 0.554
Códigos ponderado	-0.2, p = 0.015	0.2, p = 0.019
Trilhas – A	-3.2, p = 0.274	3.2, p = 0.355
Trilhas – B	-5.2, p = 0.295	7.1, p = 0.233
Trilhas - B-A	-2.7, p = 0.522	4.3, p = 0.392
Stroop - C1 (tempo)	-0.8, p = 0.098	0.9, p = 0.109
Stroop - C2 (tempo)	-1.2, p = 0.152	1.0, p = 0.347
Stroop - C3 (tempo)	-0.6, p = 0.676	-0.2, p = 0.909
Stroop – interferência	0.3, p = 0.819	-1.2, p = 0.389
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	-0.6, p = 0.711	-2.4, p = 0.216
QOLIBRI – Autocuidado	-1.6, p = 0.372	-1.3, p = 0.585
QOLIBRI – Emoções	-2.4, p = 0.069	3.2, p = 0.082
QOLIBRI – Relações sociais	-0.7, p = 0.717	0.6, p = 0.812
QOLIBRI – Cognição	-2.2, p = 0.005	0.7, p = 0.445
Número de labirintos	-0.1, p = 0.277	0.0, p = 0.861
Tempo médio por labirinto	-0.5, p = 0.828	3.1, p = 0.304
Genius – Erros	-0.3, p = 0.199	0.4, p = 0.163

Variável	BRUMS-Raiva	Raiva*Tratamento A
Genius – Sequência	0.1, p = 0.390	-0.2, p = 0.091
Genius – Pontuação	7.0, p = 0.591	-24.0, p = 0.128
Timing coincident	-0.3, p = 0.417	0.5, p = 0.241
TR_S	-0.9, p = 0.187	0.8, p = 0.310
TR_F	-0.8, p = 0.478	0.6, p = 0.650

Variável	BRUMS-Tensão	Tensão*Tratamento A
DOD	-0.1, p = 0.176	0.1, p = 0.220
DOI	-0.1, p = 0.394	0.1, p = 0.340
DD ponderado	-0.1, p = 0.387	0.1, p = 0.490
SNL ponderado	0.0, p = 0.719	0.0, p = 0.880
Aritmética ponderado	-0.1, p = 0.064	0.1, p = 0.273
IMO	-0.2, p = 0.679	0.2, p = 0.648
IMO percentil	-0.1, p = 0.928	1.1, p = 0.149
Códigos ponderado	-0.1, p = 0.127	0.0, p = 0.803
Trilhas – A	-3.5, p = 0.294	3.2, p = 0.319
Trilhas – B	-9.8, p = 0.077	10.2, p = 0.061
Trilhas - B-A	-7.2, p = 0.111	7.4, p = 0.109
Stroop - C1 (tempo)	-0.4, p = 0.398	0.4, p = 0.411
Stroop - C2 (tempo)	-1.2, p = 0.227	0.8, p = 0.368
Stroop - C3 (tempo)	-1.6, p = 0.310	0.7, p = 0.634
Stroop – Interferência	-1.0, p = 0.465	0.1, p = 0.931
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	-1.1, p = 0.529	0.4, p = 0.813
QOLIBRI – Autocuidado	-1.9, p = 0.306	2.3, p = 0.275
QOLIBRI – Emoções	-1.8, p = 0.180	3.0, p = 0.076
QOLIBRI – Relações sociais	-0.1, p = 0.964	2.8, p = 0.215
QOLIBRI – Cognição	-1.2, p = 0.227	0.2, p = 0.827
Número de labirintos	-0.1, p = 0.593	-0.2, p = 0.206
Tempo médio por labirinto	-3.2, p = 0.225	5.5, p = 0.045
Genius – Erros	-0.3, p = 0.269	0.3, p = 0.211
Genius – Sequência	0.0, p = 0.870	0.0, p = 0.845
Genius – Pontuação	-8.2, p = 0.591	-4.5, p = 0.752
Timing coincident	-0.8, p = 0.098	0.9, p = 0.109
TR_S	-1.2, p = 0.152	1.0, p = 0.347
TR_F	-0.6, p = 0.676	-0.2, p = 0.909

Variável	BRUMS-Vigor	Vigor*Tratamento A
DOD	0.1, p = 0.215	0.0, p = 0.764

Variável	BRUMS-Vigor	Vigor*Tratamento A
DOI	0.0, p = 0.691	0.0, p = 0.680
DD ponderado	0.0, p = 0.707	0.0, p = 0.789
SNL ponderado	0.0, p = 0.851	0.1, p = 0.335
Aritmética ponderado	0.1, p = 0.018	-0.1, p = 0.135
IMO	0.0, p = 0.871	0.4, p = 0.264
IMO percentil	0.0, p = 0.930	0.8, p = 0.241
Códigos ponderado	0.0, p = 0.467	0.0, p = 0.509
Trilhas – A	-0.7, p = 0.799	4.1, p = 0.131
Trilhas – B	4.8, p = 0.290	-4.2, p = 0.378
Trilhas - B-A	6.4, p = 0.079	-3.2, p = 0.139
Stroop - C1 (tempo)	0.2, p = 0.630	0.4, p = 0.343
Stroop - C2 (tempo)	0.0, p = 0.948	1.1, p = 0.167
Stroop - C3 (tempo)	-0.5, p = 0.684	1.9, p = 0.154
Stroop – Interferência	-0.7, p = 0.529	1.5, p = 0.159
QOLIBRI – Vida diária e autonomia	1.1, p = 0.446	-0.4, p = 0.807
QOLIBRI – Autocuidado	2.4, p = 0.107	-1.8, p = 0.346
QOLIBRI – Emoções	1.4, p = 0.222	-1.0, p = 0.518
QOLIBRI – Relações sociais	1.0, p = 0.141	-0.4, p = 0.828
QOLIBRI – Cognição	1.4, p = 0.051	-0.4, p = 0.534
Número de labirintos	0.1, p = 0.349	-0.2, p = 0.146
Tempo médio por labirinto	-0.3, p = 0.886	-0.3, p = 0.890
Genius – Erros	-0.1, p = 0.561	-0.1, p = 0.746
Genius – Sequência	0.1, p = 0.284	0.0, p = 0.961
Genius – Pontuação	4.1, p = 0.733	4.2, p = 0.738
Timing Coincident	1.0 p = 0.167	1.1 p = 0.146
TR_S	0.6 p = 0.586	0.3 p = 0.876
TR_F	-0.4 p = 0.458	0.8 p = 0.639

Fonte: a autora, 2023.

Legenda: IMO – Índice de Memória Operacional; G1 – Grupo 1, G2 – Grupo 2, WAIS III – Escala de Inteligência de Weschler III, DOD – Dígitos Ordem Direta, DOI – Dígitos Ordem Indireta, SNL – Sequência de Números e Letras, AR – Aritmética, COD – Códigos, TTA – Teste de Trilhas A, TTB – Teste de Trilhas B, TSCP – Teste Stroop de Cores e Palavras, BDI – Questionário de Depressão de Beck – QOLIBRI - *Quality of life after Brain Injury*, BRUMS - Escala de Humor de Brunel, TRS – Tempo de Reação Simples, TRF – Tempo de Reação Fadiga.