

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA (ETCC) EM INDIVÍDUOS COM TRAUMATISMO  
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE NA FASE SUBAGUDA:  
ESTUDO DE VIABILIDADE**

**Bárbara Naeme de Lima Cordeiro**

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, ES, setembro de 2022

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
(ETCC) EM INDIVÍDUOS COM TRAUMATISMO  
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE NA FASE SUBAGUDA: ESTUDO DE  
VIABILIDADE**

**Bárbara Naeme De Lima Cordeiro**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

---

Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas - Orientador

---

Prof. Dr. Lucas Rodrigues Nascimento – Membro interno

---

Prof. Dra. Verena Kise Capellini – Membro externo

---

Prof. Dra. Silvana dos Santos Meyrelles - Coordenadora

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - ES, setembro de 2022

*A Deus e a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, dono de toda ciência, sabedoria e poder. Que se fez presente em cada passo e em cada decisão tomada ao longo dessa jornada, fazendo eu me tornar, a cada dia, uma pessoa e profissional mais resiliente.

À minha mãe e meu irmão, que sempre sonham os meus sonhos, apoiam minhas decisões, me encorajam a ser uma mulher forte e perseverante e nunca deixaram de acreditar em mim.

Obrigada por serem minha fortaleza, me sustentarem nos momentos de angústia e dificuldades e se alegrarem com minhas conquistas! Eu amo vocês!

À minha cunhada, que junto da minha família sempre me apoia, me incentiva, me aconselha e me ajuda a ser uma pessoa melhor!! Obrigada por entrar na minha família!!

Às minhas amigas, por diversas vezes compreenderem minha ausência e minhas instabilidades emocionais. Obrigada por sempre se fazerem presentes na minha vida!

Aos amigos que fiz no mestrado que, mesmo distantes devido à pandemia, criamos laços virtuais grandes. Obrigada por todo apoio e áudios escutados!

Ao meu orientador, por me receber de braços abertos como sua aluna, ainda que nunca tivesse me visto antes e por investir tanto em minha formação. Obrigada por ouvir meus desesperos, ansiedades e desabafos ao longo desses anos!

A todos os colegas e professores do PPGCF/UFES, pelos ensinamentos compartilhados.

A aqueles que, de alguma forma, contribuíram na construção desse trabalho, desde os alunos de iniciação científica, da graduação, até os colegas da pós-graduação.

Agradeço à banca, pela disponibilidade de avaliar esse trabalho e ajudar a melhorá-lo.

Aos funcionários do PPGCF/UFES, pelos serviços prestados.

À agência de fomento que financiou este estudo: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## SUMÁRIO

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                     | <b>10</b> |
| <b>2. OBJETIVO .....</b>                                      | <b>12</b> |
| <b>3. MÉTODOS .....</b>                                       | <b>13</b> |
| 3.1 DESENHO.....                                              | 13        |
| 3.2 PARTICIPANTES .....                                       | 13        |
| 3.2.1 <i>Critérios de inclusão</i> .....                      | 14        |
| 3.2.2 <i>Critérios de exclusão</i> .....                      | 14        |
| 3.2.3 <i>Recrutamento</i> .....                               | 14        |
| 3.3 INTERVENÇÃO.....                                          | 14        |
| 3.4 MEDIDAS DE DESFECHOS.....                                 | 16        |
| 3.4.1 <i>Viabilidade</i> .....                                | 16        |
| 3.4.2 <i>Clínica</i> .....                                    | 17        |
| 3.4.3 <i>Análise estatística</i> .....                        | 19        |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                     | <b>19</b> |
| 4.1 PARTICIPANTES .....                                       | 19        |
| 4.2 VIABILIDADE .....                                         | 19        |
| 4.2.1 <i>Recrutamento</i> .....                               | 19        |
| 4.2.2 <i>Aderência</i> .....                                  | 19        |
| 4.2.3 <i>Eficiência</i> .....                                 | 21        |
| 4.2.4 <i>Aceitabilidade</i> .....                             | 21        |
| 4.2.5 <i>Segurança</i> .....                                  | 22        |
| 4.2.6 <i>Avaliação</i> .....                                  | 22        |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>                                     | <b>22</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>                                      | <b>25</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                      | <b>27</b> |
| APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..... | 31        |
| APÊNDICE 2 – APROVAÇÃO DA SECRETERIA DE ESTADO DA SAÚDE.....  | 34        |
| APÊNDICE 3 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....    | 36        |
| ANEXO 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS .....                   | 39        |
| ANEXO 2 – CONSORT DE VIABILIDADE.....                         | 41        |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Desenho do estudo.....                               | 13 |
| <b>Figura 2.</b> Sistema 10-20 (visão no plano transversal) .....     | 15 |
| <b>Figura 3.</b> Visão tridimensional da montagem dos eletrodos ..... | 15 |
| <b>Figura 4:</b> Fluxograma da amostragem do estudo.....              | 20 |

## **LISTA DE TABELAS**

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Aceitabilidade da aplicação da ETCC pelos pacientes.....                 | 16 |
| <b>Tabela 2:</b> Aceitabilidade da aplicação da ETCC pelos profissionais do hospital..... | 17 |
| <b>Tabela 3:</b> Caracterização da amostra.....                                           | 21 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS**

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CONSORT: *Consolidated Reporting Standards*

CPFDLE: Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo

EEG: Eletroencefalográfica

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

ECG: Escala de Coma de Glasgow

ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

GOS-E: Escala de Resultados de Glasgow - Estendida

GOS: Escala de Resultados de Glasgow

HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

LTP: Potenciação de longo prazo

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

RLAS: Escala Rancho Los Amigos

RLAS-R: Escala Rancho Los Amigos - Revisada

TCE: Traumatismo Cranioencefálico



## RESUMO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das principais causas de incapacidade e mortalidade em adultos jovens e, as evidências científicas atuais, mostram que o comprometimento cognitivo é um dos principais fatores limitantes em pacientes pós-TCE. A estimulação cerebral não invasiva vem sendo estudada para utilização como terapia complementar, porém, a aplicação em indivíduos com TCE grave na fase subaguda é desafiadora. O objetivo deste estudo foi determinar a viabilidade, em termos de recrutamento, intervenção e avaliação de um protocolo de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) para ensaio clínico controlado aleatorizado, em pacientes que sofreram TCE grave na fase subaguda. Trata-se de um estudo de viabilidade prospectivo, de grupo único, com um pré-teste, pós-teste e acompanhamento no qual, indivíduos com TCE grave que apresentaram uma pontuação na Escala de Coma de Glasgow (EGC)  $\leq 8$  na admissão ou em algum momento da internação hospitalar, foram incluídos no estudo. O protocolo incluiu sessões de ETCC todos os dias e, a viabilidade foi medida examinando o recrutamento, intervenção e avaliações. A amostra final foi constituída por oito indivíduos, sendo todos do sexo masculino, com média de idade de 37,5 anos. A satisfação e adesão dos participantes e dos familiares não parece ser um obstáculo para a intervenção, tendo a organização e a gestão hospitalar o fator mais dificultador. Este estudo pioneiro de viabilidade direcionou algumas implicações logísticas e técnicas da aplicação de um protocolo de neuroestimulação no ambiente hospitalar em pacientes que sofreram um TCE, na fase subaguda e, poderá servir como um auxiliar para pesquisadores investigarem através de um ensaio clínico randomizado controlado, a eficácia da neuroestimulação em pacientes com TCE na fase subaguda intra-hospitalar.

Palavras-chave: Traumatismo cranioencefálico, neuromodulação, estimulação transcraniana por corrente contínua, reabilitação.

## **ABSTRACT**

Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of disability and mortality in young adults, and current scientific evidence shows that cognitive impairment is one of the main limiting factors in post-TBI patients. Non-invasive brain stimulation has been studied for use as a complementary therapy, however, its application in individuals with severe TBI in the subacute phase is challenging. The objective of this study was to determine the feasibility, in terms of recruitment, intervention and evaluation of a protocol of transcranial direct current stimulation (tDCS) for a randomized controlled clinical trial, in patients who suffered severe TBI in the subacute phase. This is a prospective, single-group feasibility study with a pre-test, post-test and follow-up in which individuals with severe TBI who had a Glasgow Coma Scale (GSE) score  $\leq 8$  on the admission or at some point during hospitalization, were included in the study. The protocol included daily tDCS sessions, and feasibility was measured by examining recruitment, intervention, and assessments. The final sample consisted of eight individuals, all male, with a mean age of 37.5 years. The satisfaction and adherence of participants and family members does not seem to be an obstacle to the intervention, with hospital organization and management the most difficult factor. This pioneering feasibility study addressed some logistical and technical implications of the application of a neurostimulation protocol in the hospital environment in patients who suffered a TBI, in the subacute phase, and may serve as an aid for researchers to investigate through a randomized controlled clinical trial, the efficacy of neurostimulation in patients with TBI in the in-hospital subacute phase.

**Key words:** Traumatic brain injury, neuromodulation, transcranial direct current stimulation, rehabilitation.

## 1. INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um problema mundial de saúde e tem sido uma das principais causas de morbidade, incapacidade e mortalidade, principalmente em adultos jovens. No mundo, mais de 50 milhões de indivíduos sofrem um TCE a cada ano.<sup>1-3</sup> No Brasil, é um importante problema de saúde pública devido ao alto índice de incapacidade na população jovem, fazendo com que esses indivíduos interrompam suas atividades profissionais precocemente.<sup>4</sup> Os danos dos tecidos neuronais associados ao TCE se enquadram em duas categorias: (I) lesão primária, que é causada diretamente por forças mecânicas durante o insulto inicial; e (II) lesão secundária, que se refere à cascata de processos celulares e moleculares iniciados pela lesão primária.<sup>5,6</sup> O impacto imediato de diferentes traumas mecânicos ao cérebro pode causar dois tipos de lesões primárias: lesões cerebrais focais e difusas. A lesão axonal é a consequência mais comum do trauma difuso, sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos de TCE.<sup>7</sup>

O TCE é complexo e dinâmico e resulta em alterações na função e estrutura de praticamente todos os elementos do encéfalo. Uma proporção de sobreviventes de TCE grave, após cuidados hospitalares prolongados, requer atenção especial, podendo apresentar distúrbios físicos, cognitivos e psicológicos a longo prazo.<sup>8</sup> Entre as deficiências, a disfunção cognitiva é uma consequência da lesão cerebral que afeta grande parte daqueles que sobrevivem após lesão moderada a grave.<sup>9</sup> Uma escala amplamente utilizada durante o exame inicial para avaliação estimada da gravidade do TCE é a Escala de Coma de Glasgow, que consiste em um sistema de pontuação rápida e reprodutível. Ela é baseada na avaliação da abertura ocular, resposta verbal e respostas motoras. Pontuação de 13 a 15 indica TCE leve; 9 a 12 TCE moderado e, 8 ou menos TCE grave.<sup>10</sup>

A estimulação cerebral não invasiva tem sido recomendada para o tratamento de deficiências cognitivas e limitações funcionais em pessoas com distúrbios neurológicos e psiquiátricos.<sup>11</sup> Uma técnica amplamente utilizada é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que tem o potencial de modificar e modular a polaridade da corrente de membrana do neurônio.<sup>12</sup> A ETCC foi testada em diversas doenças<sup>13-15</sup> incluindo no TCE.<sup>16</sup> Seu princípio baseia-se na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (geralmente 1 a 2 mA) que flui do ânodo para o cátodo para modificar o potencial de repouso da membrana e modular o nível de atividade dos neurônios excitatórios espontâneos por meio de dois eletrodos posicionados no couro cabeludo do indivíduo.<sup>14,17</sup> Estudos anteriores<sup>12,18</sup> mostraram que a ETCC anódica aumenta a excitabilidade do córtex cerebral e que a estimulação catódica

a diminui. Em um nível comportamental, a ETCC anódica pode melhorar o desempenho de tarefas motoras, linguagem e memória. Em contraste, a ETCC catódica também pode aumentar o desempenho ao diminuir a hiperexcitação em uma área de plasticidade mal adaptativa.<sup>19</sup>

Pesquisas anteriores demonstraram resultados positivos após o AVC,<sup>15</sup> como melhora da função motora e cognitiva, quando a ETCC foi combinada com outras terapias.<sup>16</sup> Outros estudos exploraram principalmente o uso da estimulação cerebral não invasiva sobre os distúrbios psiquiátricos e em indivíduos saudáveis (para avaliação de performance).<sup>14,15</sup> No entanto, estudos anteriores falharam em relatar evidências conclusivas para apoiar ou refutar o uso de ETCC após o TCE.<sup>20</sup> Fatores relacionados aos sistemas biológicos e à variabilidade individual são os principais motivos que fundamentam algumas dessas inconsistências.<sup>21</sup>

Estudos que mostram resultados positivos da ETCC após o TCE foram realizados em indivíduos na fase crônica do trauma,<sup>16</sup> revelando falta de estudos examinando a ETCC na fase aguda do TCE, o que seria clinicamente relevante pois, estudos sugerem que intervenções precoces são ótimas para a recuperação ideal.<sup>22</sup> De acordo com Zaninotto et al. (2019) a combinação da ETCC com treinamento cognitivo e/ou físico pode aumentar a potenciação de longo prazo (LTP), o que torna essa abordagem muito atraente, especialmente em ambientes de reabilitação aguda e subaguda.

Em uma busca na literatura, sete ensaios clínicos randomizados que analisaram os efeitos potenciais da ETCC na atividade cerebral em indivíduos com distúrbio de consciência após TCE foram encontrados (informações detalhadas foram fornecidas na tabela do anexo 1).

No geral, os estudos foram realizados em indivíduos na fase crônica do trauma, os grupos experimentais sempre receberam estimulação durante 20 minutos a 2mA; no entanto, a frequência da sessão e a duração do programa variaram entre os ensaios. O grupo controle sempre recebeu uma estimulação simulada. A maioria dos ensaios relatou resultados positivos em favor do grupo experimental, o que sugere que a estimulação cerebral tem um efeito significativo nos resultados em indivíduos com distúrbio de consciência após TCE. Por outro lado, a maioria dos estudos apresenta limitações metodológicas semelhantes: tamanho da amostra pequeno, heterogeneidade em relação às condições basais dos participantes (ou seja, o diagnóstico de distúrbios de consciência variou de meses a anos e o nível inicial de consciência variado) e suporte médico, falta de acompanhamento dos desfechos. Além disso, questões metodológicas relacionadas à administração da ETCC como montagem e tipo de eletrodo, dosagem, tempo de aplicação e medidas de desfecho, impedem conclusões sobre sua eficácia após um TCE.

Diante do exposto, vê-se a necessidade de realizar mais estudos na fase aguda ou subaguda do TCE visto que, até o momento, não existe publicação de estudos nessas fases iniciais.

De acordo com a literatura, facilitar a tomada de decisões é um dos propósitos de um estudo piloto. Neste caso, por exemplo, 'um experimento em pequena escala ou um conjunto de observações é necessário para decidir como se realizar um projeto em grande escala'. Já algumas definições mencionam, especificamente, estudos de viabilidade como: 'um estudo preliminar de pequena escala realizado para avaliar a viabilidade'. De acordo com essas definições, não diretamente relacionadas ao contexto da pesquisa em saúde, concordamos que a viabilidade é um conceito que encapsula ideias sobre se é possível fazer algo e, em caso afirmativo, como. Embora a pilotagem também esteja preocupada com se algo pode ser feito e como devemos proceder com isso, ela tem uma outra dimensão; pilotar é implementar algo, ou parte de algo, de uma forma que você pretende fazer no futuro para ver se pode ser feito na prática. Um estudo piloto é um estudo no qual um estudo futuro ou parte de um estudo futuro é realizado em menor escala. O contrário dessas definições é que todos os estudos-piloto são estudos de viabilidade, mas nem todos os estudos de viabilidade são estudos-piloto.<sup>23</sup>

Algumas diferenças destacadas no artigo de Eldridge (2016) são:

Estudos de viabilidade: objetivam calcular o desvio-padrão quando é necessário calcular o tamanho amostral; a disponibilidade dos sujeitos da pesquisa em participarem do processo de randomização; a determinação do número de participantes elegíveis; a análise da viabilidade dos instrumentos de medida; a análise da viabilidade do *follow-up*, número de questionários preenchidos de forma completa, adesão ao protocolo, presença e taxa de recrutamento; calcular o tempo necessário para coleta e análise dos dados. Já estudos pilotos representam uma versão pequena do estudo principal que pretende testar todos os componentes interagindo em conjunto, por exemplo: garantia do recrutamento; teste do processo de randomização, tratamento e seguimento dos participantes; testar hipóteses, mas sem o poder de fazer inferências clínicas (análise de medidas de desfecho); promover informação para o cálculo do tamanho de efeito para o estudo subsequente.

## 2. OBJETIVO

Determinar a viabilidade, em termos de recrutamento, intervenção e avaliação de um protocolo de ETCC para ensaio clínico controlado aleatorizado, em pacientes que sofreram TCE grave na fase subaguda.

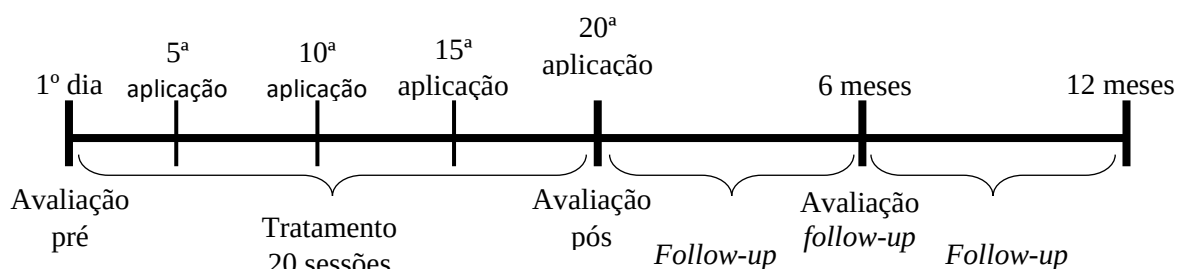
### 3. MÉTODOS

O estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 446/2012 do Conselho Nacional de Saúde), e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - parecer n°.4.188.125.

#### 3.1 Desenho

Trata-se de um estudo de viabilidade prospectivo, de grupo único, com um pré-teste, pós-teste e acompanhamento, que segue a extensão CONSORT (*Consolidated Reporting Standards*)<sup>24</sup> para testes pilotos randomizados e de viabilidade (anexo 2). O desenho do estudo é apresentado na Figura 1.

Os sujeitos passaram por uma triagem, que incluiu anamnese e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, realizada por pesquisadores treinados. A partir disso, os sujeitos e/ou responsáveis foram informados da natureza do estudo e convidados a participar. Os voluntários e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no momento da admissão, autorizando a publicação dos resultados obtidos (apêndice 1). A identidade dos sujeitos será preservada em qualquer forma de publicação e divulgação. Os sujeitos selecionados foram avaliados antes da aplicação do protocolo de ETCC (T0), a cada 5 sessões, seis meses e um ano após o final do protocolo, sendo as últimas duas realizadas por telefone.



**Figura 1. Desenho do estudo.**

#### 3.2 Participantes

Fizeram parte da pesquisa sujeitos com TCE grave na fase subaguda, internados no Hospital Estadual de Urgência e Emergência de Vitória - ES (HEUE) - referência em trauma

no Estado. Os indivíduos internados, que apresentaram os critérios de inclusão, foram convidados a participar do estudo. Quando o indivíduo não apresentava condições de responder, o TCLE era apresentado pessoalmente para o familiar responsável. Todos os participantes ou seus responsáveis forneceram consentimento informado por escrito antes do início da coleta de dados.

### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Os participantes foram incluídos se: possuísem TCE grave, apresentando uma pontuação na Escala de Coma de Glasgow (EGC)  $\leq 8$  na admissão ou em algum momento da internação hospitalar, estivessem na fase subaguda do trauma (entre 2 e 16 semanas),<sup>25</sup> tivessem entre 15 e 80 anos. Também foram incluídos indivíduos de qualquer sexo, com qualquer tipo de lesão, e lesão em qualquer hemisfério cerebral.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Pacientes que apresentavam: craniectomia, cranioplastia, doenças neurológicas prévias, hematoma epidural, epilepsia e dores ou escaras que impedissem a aplicação da ETCC ou, que não aceitassem participar voluntariamente da pesquisa.

### **3.2.3 Recrutamento**

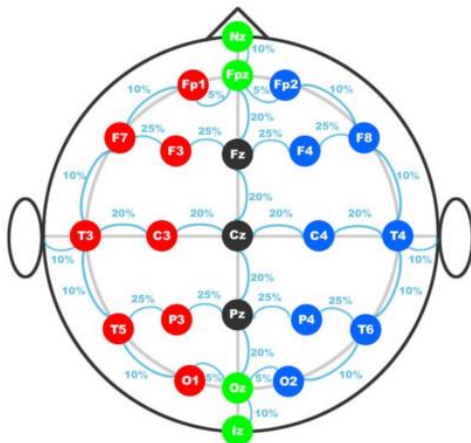
Pesquisadores treinados da UFES realizavam o processo de recrutamento diariamente (entre os meses de junho a agosto de 2021 e, outubro de 2021 a março de 2022) através de um senso que rastreava todos os pacientes que deram entrada em todos os setores do Hospital HEUE, faziam o acompanhamento até a fase subaguda e, selecionavam os potenciais pacientes elegíveis para a pesquisa e realizavam o convite para participar do estudo. Se não fosse admitido nos critérios de inclusão, a razão pela qual a pessoa não era elegível foi registrada. Da mesma forma, se elegível, o motivo da recusa de uma pessoa em participar foi anotado. Diariamente

## **3.3 Intervenção**

Os participantes receberam sessões de ETCC todos os dias, com uma programação de sessões consecutivas, até completarem 20 sessões. Os resultados foram medidos no início, a cada 5 sessões, seis meses e um ano após o final do protocolo. As medidas de desfecho foram coletadas por fisioterapeutas treinados (pesquisadores da UFES) em procedimentos que não desconheciam os objetivos do estudo.

A avaliação clínica dos sujeitos foi realizada principalmente por meio da avaliação da função cognitiva e da saúde mental e foi realizada nas Unidades de Terapia Intensiva, Semi-intensiva ou Enfermaria, do Hospital Estadual de Urgência e Emergência de Vitória (Vitória - ES).

Os participantes foram submetidos a sessões de 20 minutos de ETCC, com intensidade de 2mA, de acordo com o protocolo de segurança descrito por Bikson et al.<sup>26</sup> O estimulador (estimulador *DC Plus*, *Neuroconn*, *Ilmenau*, Alemanha) forneceu corrente contínua através de um par de eletrodos de superfície (tamanho do eletrodo 35cm<sup>2</sup>), esponjosos, embebidos em solução salina 0,9%. O eletrodo ativo (ânodo) foi aplicado na região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE - F3) de acordo com o sistema internacional 10-20 (figura 2) e o cátodo foi posicionado sobre a área supraorbital contralateral (Figura 3).<sup>27</sup> Um pesquisador capacitado foi responsável pela aplicação da corrente do início ao final do estudo. O protocolo clínicos só foi encerrado em caso de alta hospitalar o ou se os indivíduos apresentassem algum evento adverso grave, como por exemplo, crise convulsiva.



**Figura 2. Sistema 10-20 (visão no plano transversal).**



**Figura 3. Visão tridimensional da montagem dos eletrodos.**



### **3.4 Medidas de desfechos**

#### **3.4.1 Viabilidade**

A viabilidade do estudo envolveu o exame de recrutamento, intervenção (aderência, eficiência, aceitabilidade e segurança) e avaliações. A viabilidade do recrutamento foi determinada pela proporção de pacientes com TCE grave que deram entrada no hospital por aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para elegibilidade. Um valor mínimo de 20% do total de indivíduos recrutados foi considerado positivo.

A viabilidade da intervenção foi determinada pela aderência, eficiência, aceitabilidade e segurança. A aderência foi determinada pela proporção de sessões realizadas dentro das 20 sessões previstas. A eficiência foi determinada pela proporção de minutos realizados dentro dos 400 minutos previstos. Um valor mínimo de 80% do total de sessões e de minutos previstos para cada indivíduo foi considerado positivo. A aceitabilidade foi determinada pela proporção “SIM” dentro do total de quatro perguntas entregues aos participantes e de “NÃO” dentro do total de quatro perguntas entregue aos profissionais do hospital (tabela 1 e tabela 2)). Foi considerado positiva se no mínimo metade das questões para os participantes forem respondidas com “SIM” e dos profissionais respondidas com “NÃO”. E, a segurança foi determinada pela proporção do número de eventos adversos que ocorreram durante ou imediatamente após as sessões (como crise convulsiva, fadiga ou dores musculares), dentro do total de sessões realizadas. Crise convulsiva foi um critério de interrupção imediata e, foi permitido um valor máximo de 10% de relato de outros eventos adversos, do total de sessões realizadas.

A viabilidade da avaliação envolveu examinar quantos participantes puderam ser avaliados para todos os resultados durante o período do protocolo e um período de seis e 12 meses após. Um valor mínimo 80% do total de avaliações possíveis dentro das sessões realizadas, foi considerado positivo.

Nessas etapas, caso fosse necessário, um intérprete ou comunicador não verbal auxiliava o participante.

**Tabela 1. Aceitabilidade da aplicação da ETCC pelos pacientes**

| Aceitabilidade                                              |     |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Você recomendaria este protocolo a um amigo que sofreu TCE? | S   | N   |
|                                                             | ( ) | ( ) |
| As aplicações da corrente deixaram você cansado?            | S   | N   |
|                                                             | ( ) | ( ) |

|                                                                        |     |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Sentiu algum desconforto ao aplicar a corrente que o fez querer parar? | S   | N   |
|                                                                        | ( ) | ( ) |
| Você está satisfeito com o tratamento que recebeu?                     | S   | N   |
|                                                                        | ( ) | ( ) |

S = Sim; N = Não

**Tabela 2. Aceitabilidade da aplicação da ETCC pelos profissionais do hospital**

| Aceitabilidade                                                          |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Para aplicar o protocolo, foi necessário mudar a rotina do setor?       | S   | N   |
|                                                                         | ( ) | ( ) |
| A aplicação do protocolo gerou problemas para os profissionais?         | S   | N   |
|                                                                         | ( ) | ( ) |
| Devido ao protocolo e à entrada dos pesquisadores do estudo no setor,   | S   | N   |
| foi necessário modificar alguma intervenção dos profissionais do setor? | ( ) | ( ) |
| Você se sentiu prejudicado de alguma forma?                             | S   | N   |
|                                                                         | ( ) | ( ) |

S = Sim; N = Não

### 3.4.2 Clínica

Os resultados clínicos foram medidos por meio da avaliação cognitiva, pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), saúde mental e depressão, pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) dor, pela escala visual analógica (EVA) e, desfechos da internação como complicações hospitalares durante a internação. Além dos resultados do estudo, duas escalas, Escala Rancho Los Amigos (RLAS) e Escala de Resultados de Glasgow - Estendida (GOS-E), foram aplicadas para classificar a condição do paciente.

A Escala Rancho Los Amigos - Revisada (RLAS-R) é conhecida como uma escala amplamente usada para descrever os padrões cognitivos e comportamentais encontrados em pacientes com lesão cerebral à medida que se recuperam da lesão. Essa escala leva em consideração o estado de consciência do paciente, bem como sua dependência de assistência para realizar suas funções cognitivas e físicas. A escala original consistia em oito níveis, com o nível 1 representando o nível mais baixo de função e o nível 8, o nível mais alto de função. À medida que um paciente progride para níveis mais altos, eles demonstram estados cognitivos e comportamentais melhorados e avançam em direção a uma maior independência. Uma das limitações da escala original de oito níveis era que ela não refletia com precisão os indivíduos

com níveis mais altos de recuperação. Dois outros níveis foram adicionados à escala inicial de oito níveis para criar uma escala de dez níveis mais abrangente. Cada nível descreve um padrão geral de recuperação, com foco na cognição e comportamento. Nível I: Sem Resposta: Assistência Total; Nível II: Resposta Generalizada: Assistência Total; Nível III: Resposta Localizada: Assistência Total; Nível IV: Confuso/Agitado: Assistência Máxima; Nível V: Confuso, Inapropriado Não Agitado: Assistência Máxima; Nível VI: Confuso, Apropriado: Assistência Moderada; Nível VII: Automático, Apropriado: Assistência Mínima para Habilidades da Vida Diária; Nível VIII: Proposital, Apropriado: Assistência *Stand By*; Nível IX: Proposital, Apropriado: Assistência em espera mediante solicitação; Nível X: Proposital, Apropriado: Independente Modificado.<sup>28</sup>

A Escala de Resultados de Glasgow (GOS) original é um dos instrumentos de medição nível de consciência mais amplamente utilizados na pesquisa de TCE. Sua principal qualidade é a facilidade de aplicação e a crítica mais frequente é a grande amplitude de cada uma de suas categorias que não discrimina diferenças clínicas importantes, classificando também indivíduos com condições funcionais muito diferentes.<sup>29</sup> A GOS-E possui oito categorias e classifica os resultados globais nos sobreviventes do TCE. Destina-se principalmente a descrever resultados em grupos de casos para fins de pesquisa. Ambas são fáceis de aplicar e confiáveis, além de dividir os pacientes em cada categoria. A pontuação varia de 1 a 8. Nível 1: Morto; Nível 2: Estado vegetativo; Nível 3: Incapacidade Grave Baixa; Nível 4: Incapacidade Grave Alta; Nível 5: Deficiência Moderada Baixa; Nível 6: Deficiência Moderada Alta; Nível 7: Boa Recuperação Baixa; Nível 8: Boa Recuperação Alta.<sup>30</sup>

O MEEM é um teste breve de triagem que fornece uma avaliação quantitativa do comprometimento e registra as alterações cognitivas ao longo do tempo. Consiste em duas seções que medem as funções cognitivas. A pontuação total é de 30 pontos com base em itens dicotômicos. Os pontos de corte 23/24 são utilizados como sugestivos de déficit cognitivo.<sup>31,32</sup>

A HADS é composta por 14 itens divididos em duas subescalas: HADS-Ansiedade (HADS-A) e HADS-Depressão (HADS-D). A escala de resposta varia de zero a três pontos (de ausente a muito frequente) com pontuação máxima de 21 pontos por subescala. Os pontos de corte obtidos na literatura foram  $\geq 9$  pontos para cada transtorno.<sup>33</sup>

A EVA é uma escala de resposta psicométrica. É um instrumento de medida de características ou atitudes subjetivas que não podem ser medidas diretamente. Esta escala pode ser usada para determinar a intensidade da dor experimentada pelos indivíduos. Consiste em uma linha de aproximadamente 10-15 cm de comprimento, com o lado esquerdo significando nenhuma dor e o lado direito significando a pior dor de todas.<sup>34</sup>

As complicações hospitalares foram analisadas diariamente e relatadas, caso existiram.

### **3.4.3 Análise estatística**

Devido à natureza de um estudo de viabilidade, não foi realizado nenhuma amostra formal de cálculo de tamanho amostral.<sup>35</sup> e, ele não teve poder estatístico para detectar diferenças clinicamente significativas nos desfechos avaliados. Para características dos participantes e resultados de viabilidade, as estatísticas descritivas foram apresentadas como média  $\pm$  Desvio Padrão (DP) ou Frequência relativa (%).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Participantes**

A amostra final foi constituída por oito indivíduos (figura 4), sendo todos do sexo masculino, com média de idade de aproximadamente 35 anos (tabela 1).

### **4.2 Viabilidade**

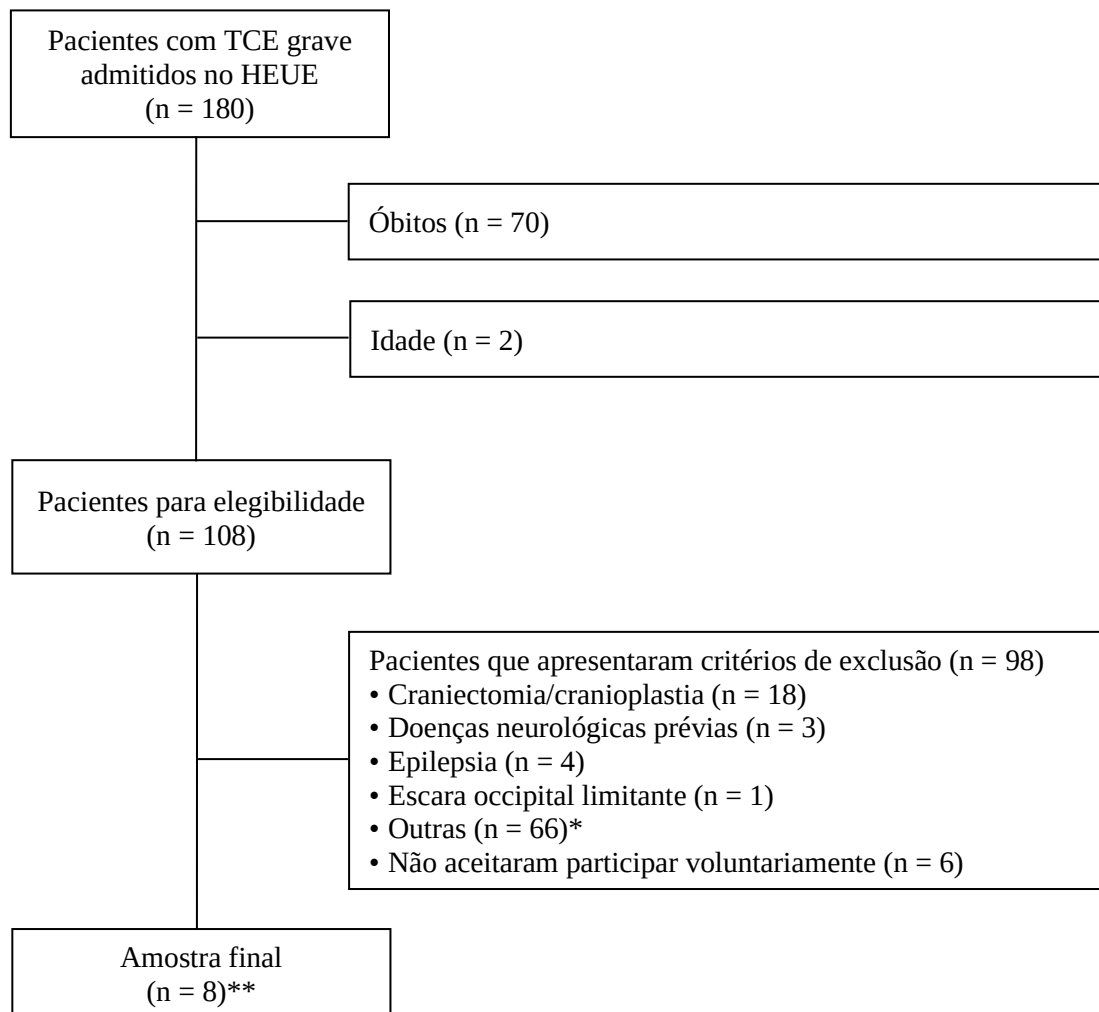
#### **4.2.1 Recrutamento**

Entre os meses de junho a agosto de 2021 e, outubro de 2021 a março de 2022, 180 indivíduos deram entrada no hospital devido algum tipo de TCE grave. Desses, 70 (38,89%) foram a óbito e dois (1,82%) não possuíam entre 15 e 80 anos, restando 108 indivíduos para elegibilidade. Dos 108 sujeitos, 98 (90,74%) foram excluídos por apresentarem algum critério de exclusão. Desta forma, restaram 10 (9,26%) indivíduos na amostra, porém, houve uma perda de dois (20%) sujeitos no primeiro trimestre de recrutamento. Com isso, a amostra final foi composta de oito (4,45% do total de indivíduos que deram entrada nos nove meses de acompanhamento) participantes.

#### **4.2.2 Aderência**

Das 20 sessões programadas previamente no protocolo, apenas dois indivíduos completaram todas. Em relação ao indivíduo 1, foram realizadas 12 sessões (60% do total previsto) de ETCC e três avaliações (100% do total possível). As sessões foram interrompidas devido à transferência do mesmo para outro hospital, para acompanhamento clínico. O indivíduo 2 realizou 20 sessões (100% das sessões previstas) de ETCC e cinco avaliações (100% do total possível). O 3º indivíduo completou três avaliações (100% do total previsto) e 12 sessões (60% do total previsto) do protocolo, que teve que ser suspenso devido à transferência para acompanhamento ortopédico em outro hospital. Os indivíduos 4, 5 e 6

completaram respectivamente, apenas duas (10% do total), três (15% do total) e seis (30% do total) sessões de ETCC e duas avaliações (100% do total possível), recebendo alta hospitalar. O sujeito 7 completou as 20 sessões (100% das sessões previstas) e as cinco avaliações programadas (100% do total possível). E, por fim, o sujeito 8, realizou apenas duas sessões (10% do total previsto) e uma avaliação (100% do total possível), sendo transferido para uma instituição de longa permanência.



**Figura 4. Fluxograma da amostragem do estudo.**

**\*Situação de abandono, alta hospitalar antes ou imediatamente após completar 2 semanas**

**\*\*Perda de 2 indivíduos no primeiro trimestre de coletas**

**Tabela 3. Caracterização da amostra.**

| Indivíduo | Sexo | Idade (ano) | Cor    | Escolaridade | Data do TCE | Causa do TCE                         | ECG da admissão | ECG < ou = 8 |
|-----------|------|-------------|--------|--------------|-------------|--------------------------------------|-----------------|--------------|
| 1         | M    | 68          | Branco | EFI          | 11/06/2021  | Colisão bicicleta x moto             | 14              | 19/06/2021   |
| 2         | M    | 29          | Preto  | EFI          | 19/06/2021  | Colisão moto x poste                 | 14              | 19/06/2021   |
| 3         | M    | 29          | Preto  | EFI          | 03/06/2021  | Colisão auto x auto                  | 3               |              |
| 4         | M    | 24          | Preto  | EFI          | 28/07/2021  | Colisão moto x barranco              | 15              | 28/07/21     |
| 5         | M    | 22          | Preto  | EFC          | 05/09/2021  | Atropelamento                        | 3               | -            |
| 6         | M    | 33          | Preto  | EFI          | 13/10/2021  | Queda do telhado                     | 3               | -            |
| 7         | M    | 34          | Preto  | EMC          | 29/11/2021  | Queda do telhado por choque elétrico | 3               | -            |
| 8         | M    | 44          | Preto  | EFI          | 05/12/2021  | Queda de bicicleta                   | 3               | -            |

M: masculino; EFI: ensino fundamental incompleto; EFC: ensino fundamental completo; EMC: ensino médio completo; ECG: Escala de Coma de Glasgow.

#### 4.2.3 Eficiência

Nenhum participante precisou interromper alguma sessão. O total de estimulação previsto para cada paciente foi de 400 minutos. Apenas o indivíduo 2 e 7 completaram os 400 minutos de estimulação (100% do total previsto). Os indivíduos 2 e 3 realizaram 240 minutos (60% do total previsto). Os indivíduos 4, 5 e 6 completaram respectivamente, apenas 40 minutos (10% do total), 60 minutos (15% do total) e 120 minutos (30% do total) de estimulação. E, por fim, o sujeito 8, realizou apenas 40 minutos (10% do total previsto).

#### 4.2.4 Aceitabilidade

Todos os indivíduos abordados aceitaram bem a realização do protocolo. Os oito recomendariam este protocolo a um amigo que sofreu TCE, não se sentiram cansados com as aplicações da corrente, não apresentaram desconforto durante a intervenção que pudessem fazê-los parar e, se sentiram satisfeitos com o tratamento que receberam.

Em relação a aceitabilidade dos profissionais, a aplicação do protocolo não gerou problemas, não foi necessário modificar nenhuma intervenção dos profissionais do setor e, ninguém se sentiu prejudicado. Apenas dois profissionais dos dez avaliados (um médico e uma enfermeira) precisaram modificar a rotina do setor durante o protocolo realizado.

#### **4.2.5 Segurança**

Nenhum participante (0%) apresentou eventos adversos graves durante ou imediatamente após as sessões de ETCC. Os eventos adversos relatados foram esperados e considerados leves: coceira/sensação de formigamento local, vermelhidão local e sonolência, geralmente estando associados.

#### **4.2.6 Avaliação**

Durante o período do protocolo, 100% das avaliações possíveis foram realizadas em todos os indivíduos incluídos na amostra. Todos os indivíduos realizaram a avaliação de *follow-up* de seis meses, por telefone, exceto o sujeito 8, que não possuía contato de nenhum responsável. Dessa forma, sete indivíduos (87,5% do total) foram avaliados. Em relação ao *follow-up* de 12 meses, dos quatro indivíduos que estavam no tempo de reavaliação, todos foram reavaliados, totalizando 100%.

### **5. DISCUSSÃO**

Os resultados do presente estudo mostram que a princípio, não parece viável a aplicação de um protocolo de ETCC para ensaio clínico randomizado (ECR), em pacientes que sofreram TCE grave na fase subaguda na região da Grande Vitória – ES nas condições apresentadas.

Em relação a viabilidade de recrutamento, foi determinado que seria considerada positiva um valor mínimo de 20% para amostra final do total de indivíduos recrutados. Ao analisarmos os resultados, a amostra final foi composta por apenas 4,45% do total de indivíduos que deram entrada nos nove meses de acompanhamento. Aqui, cabe ressaltar o valor elevado de indivíduos que foram a óbito, totalizando quase 40% dos indivíduos que deram entrada para acompanhamento. Dessa forma, a viabilidade de recrutamento não foi positiva.

Nesse momento, cabe enfatizar que a falta de uma informação fidedigna em relação aos pacientes, dos profissionais dos setores para com os pesquisadores, foi uma questão que que dificultou muito a organização do protocolo pois, dois pacientes em que a princípio ficariam mais tempo para melhora clínica, foram de alta imediata após serem encaminhados para enfermaria. Além disso, cabe ressaltar que, dois pacientes tiveram o protocolo interrompido

pela transferência de hospital sem aviso prévio à equipe nem aos familiares, sendo transferido de madrugada. Sendo assim, essa falta de organização foi uma importante barreira para a realização das 20 sessões.

Dentro da viabilidade de intervenção, em relação a aderência, das 20 sessões programadas previamente no protocolo, apenas dois indivíduos completaram todas. Dois indivíduos realizaram 60% das sessões programadas e, os outros quatro participantes, realizaram menos de 30%. Em relação a eficiência, o total de estimulação prevista para cada paciente foi de 400 minutos e nenhum participante precisou interromper alguma sessão. Sendo assim, a aderência e a eficiência não foram consideradas positivas pois seis indivíduos não atingiram um valor mínimo de 80% do total de sessões e de minutos previstos. A aceitabilidade dos pacientes e dos profissionais foi considerada positiva pois, todos os indivíduos abordados aceitaram bem a realização do protocolo, respondendo “SIM” para 100% das questões e, dos dez profissionais abordados, apenas dois profissionais responderam “SIM” em uma pergunta. A segurança do protocolo também foi considerada positiva pois nenhum participante apresentou eventos adversos graves durante ou imediatamente após as sessões de ETCC.

Em relação a viabilidade da avaliação, durante o período do protocolo, 100% das avaliações possíveis foram realizadas em todos os indivíduos incluídos na amostra, no *follow-up* de seis meses apenas um sujeito não foi avaliado (12,5% do total) e, no *follow-up* de 12 meses, dos quatro indivíduos que estavam no tempo de reavaliação, todos foram reavaliados, totalizando 100%. Dessa forma, a viabilidade da avaliação foi considerada positiva pois foram realizadas mais de 80% das avaliações possíveis.

Thabane et al. delineou quatro objetivos principais tanto para estudos piloto quanto para estudos de viabilidade: testar o (1) processo, (2) recursos, (3) gestão e (4) base científica do ECR planejado,<sup>36</sup> sugerindo alguns questionamentos a serem discutidos para cada um desses itens. Assim, as análises deste estudo foram feitas baseadas nesses questionamentos para os quatro objetivos.

Em relação a avaliação de processo, devem ser feitos alguns questionamentos, como por exemplo: Qual é a taxa de recrutamento esperada? A taxa de recusa para participação? Taxa de retenção e acompanhamento à medida que os participantes avançam no estudo? A taxa de adesão aos procedimentos do estudo?

A partir esses questionamentos, algumas discussões podem ser levantadas. Por exemplo, no presente estudo de viabilidade foi estabelecido que seria necessário, no mínimo, 20% do total de participantes que deram entrada no hospital no prazo da coleta, para compor a amostra final, porém, nossa amostra elegível representou 4,45% do total, sendo que quase 40% foram a



óbito e quase 40% se recusaram a participar, por insegurança e medo por parte da família. A maior dificuldade em relação à inclusão dos indivíduos na amostra foi a situação de abandono, a alta hospitalar antes e imediatamente após completar 2 semanas, fazendo com que o período para ser elegível para a fase subaguda não fosse atingido. Sobre os critérios de elegibilidade, nós os consideramos viáveis, claros e suficientes, podendo ter sido muito abrangente apenas a faixa etária. Em relação a retenção e acompanhamento, todos os indivíduos foram acompanhados sem dificuldades pelos pesquisadores responsáveis, até sua alta hospitalar e nos períodos de *follow-up* e, além disso, todos os indivíduos que compuseram a amostra, aceitaram muito bem a intervenção e mantiveram a adesão do protocolo do início ao fim. A maior dificuldade encontrada durante o período da aplicação do protocolo, foi a falta de comunicação e fidedignidade das informações obtidas pelos profissionais do hospital. As avaliações e coletas de dados, ocorreram sem grandes dificuldades e os participantes compreenderam bem os questionamentos e, em relação a quantidade de coleta de dados e tempo para completá-las, também não houve problemas pois os horários são flexíveis e ajustáveis e os pacientes possuíam tempo suficiente para todas as avaliações.

Sobre os critérios para avaliação de recursos, pode-se levantar outros questionamentos, como por exemplo: Existe capacidade física para lidar com o número de participantes? Existe recurso de tecnologia de comunicação para manter contato com os participantes e familiares? Que equipamento é preciso e ele está disponível quando necessário? Capacidade de lidar com equipamentos e materiais quebrados ou perdidos?

Em relação a estes questionamentos, não houve nenhum problema com espaço físico, setores do hospital, recursos de comunicação ou tempo para conectar-se ao indivíduo. O único e, um dos maiores problemas encontrados durante a pesquisa, foi a disponibilidade de um equipamento com boas condições de utilização.

Para avaliação da gestão, os principais questionamentos levantados foram: Quais são os desafios e pontos fortes da capacidade administrativa dos investigadores para gerir o RCT planeado? Da capacidade, experiência e disponibilidade do investigador de pesquisa e da equipe para as atividades de pesquisa planejadas? Como os arquivos de dados são organizados?

Um desafio muito importante nessa pesquisa foi dar início a um estudo em um hospital que nunca tinha recebido pesquisadores antes e, durante um período de pandemia. Foram aproximadamente seis meses de ajustes burocráticos antes de entrar efetivamente no hospital. A parte da triagem foi composta por uma equipe que se organizava e se revezava para cumprir a tarefa, porém, a aplicação da ETCC era feita por apenas um profissional e inicialmente o aparelho era usado em outros dois estudos, dificultando o auxílio de outro pesquisador para essa

etapa. Apesar dos contratempos, formamos uma equipe bem estabelecida e interessada em conseguir desenvolver a pesquisa.

E, por fim, algumas perguntas feitas para realização da avaliação científica: Qual é o nível de segurança dos procedimentos? As avaliações captam as necessidades individuais dos participantes e medem sua capacidade de resposta a essas necessidades?

Diante dos dados reportados, os procedimentos de avaliação e intervenção apresentaram-se seguros, sendo que nenhum participante apresentou eventos adversos grave durante ou após as sessões de ETCC. Os eventos adversos relatados foram leves e já esperados.<sup>37,38</sup> As escalas de avaliação utilizadas para avaliação da cognição e da ansiedade e depressão parecem ser pouco sensíveis em captar mudanças na população com TCE porém, elas captam as necessidades individuais dos participantes e medem sua capacidade de resposta a essas necessidades.<sup>39-42</sup> Sugerimos uma reavaliação de escalas mais sensíveis e com boas propriedades psicométricas para um possível ECR.

Diante de todos os pontos citados até aqui, cabe reforçar que o estudo apresentou limitações e algumas intercorrências que devemos levar em consideração. Primeiramente, a pandemia que fez o cronograma ser suspenso por cerca de um ano; a dificuldade em inserir a equipe de pesquisa no hospital que, além da pandemia, passou por troca de gestão no final do processo, atrasando mais seis meses o início; e, o problema com o equipamento disponível para aplicação da ETCC que era antigo e começou apresentar defeitos na bateria e no cabo de conexão com os eletrodos. Como a assistência se localiza em outro estado, o custo e o tempo com os reparos foram altos.

## 6. CONCLUSÃO

Este estudo pioneiro de viabilidade direcionou algumas implicações logísticas e técnicas da aplicação de um protocolo de neuroestimulação no ambiente hospitalar em pacientes que sofreram um TCE, na fase subaguda. A implementação desta técnica vem com alguns desafios e, com base nos resultados, será possível desenvolver estratégias para aumentar as taxas de recrutamento, retenção, atendimento e adesão de ECRs nessa população. Diante dos problemas expostos, pode-se pensar na realização de um protocolo menor e mais precoce, iniciando ainda na fase aguda do trauma após estabilização do quadro clínico, além de inserir melhor e de forma mais estruturada o projeto para os gestores e os profissionais dos diversos setores em que são realizadas a pesquisa.

Dessa forma, este estudo poderá servir como um auxiliar para os pesquisadores investigarem se, solucionando os problemas encontrados no protocolo, poderá ser investigado

através da realização de um ECR, a eficácia da neuroestimulação em pacientes com TCE na fase subaguda intra-hospitalar.

## REFERÊNCIAS

- 1 BRUNS, J., JR.; HAUSER, W. A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, v. 44, n. s10, p. 2-10, 2003.
- 2 DEWAN, M. C. et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. **J Neurosurg**, p. 1-18, 2018.
- 3 MAAS, A. I. R. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. **Lancet Neurol**, v. 16, n. 12, p. 987-1048, 2017.
- 4 AREAS, F. Z. S. et al. Predictors of hospital mortality and the related burden of disease in severe traumatic brain injury: a prospective multicentric study in Brazil. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1-8, 2019.
- 5 ANDRIESSEN, T. M.; JACOBS, B.; VOS, P. E. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. **J Cell Mol Med**, v. 14, n. 10, p. 2381-2392, 2010.
- 6 NG, S. Y.; LEE, A. Y. W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. v. 13, n. 528, 2019.
- 7 ADAMS, J. H. et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. **Histopathology**, v. 15, n. 1, p. 49-59, 1989.
- 8 STOCCHETTI, N.; ZANIER, E. R. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 148, 2016.
- 9 NEWCOMBE, V. F. et al. Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury. **Brain**, v. 134, n. Pt 3, p. 759-768, 2011.
- 10 LINGSMA, H. F. et al. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 5, p. 543-554, 2010.
- 11 FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nat Clin Pract Neurol**, v. 3, n. 7, p. 383-393, 2007.
- 12 NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, v. 1, n. 3, p. 206-223, 2008.
- 13 ALLMAN, C. et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. **Sci Transl Med**, v. 8, n. 330, p. 330re331, 2016.
- 14 HENRICH-NOACK, P.; SERGEEVA, E. G.; SABEL, B. A. Non-invasive electrical brain stimulation: from acute to late-stage treatment of central nervous system damage. **Neural Regen Res**, v. 12, n. 10, p. 1590-1594, 2017.

- 15 LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clin Neurophysiol**, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017.
- 16 ZANINOTTO, A. L. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on traumatic brain injury (TBI) recovery: A systematic review. **Dement Neuropsychol**, v. 13, n. 2, p. 172-179, 2019.
- 17 DEMIRTAS-TATLIDEDE, A. et al. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, v. 27, n. 4, p. 274-292, 2012.
- 18 BOGGIO, P. S. et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. **Drug Alcohol Depend**, v. 92, n. 1-3, p. 55-60, 2008.
- 19 LI, S. et al. Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 11, p. 1573-1586, 2015.
- 20 ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. **J Neuroeng Rehabil**, v. 14, n. 1, p. 95, 2017.
- 21 PRUSKI, A.; CANTARERO, G. Transcranial Direct Current Stimulation for Motor Recovery Following Brain Injury. **Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports**, 2020.
- 22 VILLAMAR, M. F. et al. Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury. **Neuromodulation**, v. 15, n. 4, p. 326-338, 2012.
- 23 ELDRIDGE, S. M. et al. Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0150205, 2016.
- 24 ELDRIDGE, S. M. et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. **Pilot Feasibility Stud**, v. 2, p. 64, 2016.
- 25 SAÚDE, M. D. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo cranioencefálico. **Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**, p. 132, 2015.
- 26 BIKSON, M.; DATTA, A.; ELWASSIF, M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. **Clin Neurophysiol**, v. 120, n. 6, p. 1033-1034, 2009.
- 27 KANG, E. K.; KIM, D. Y.; PAIK, N. J. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. **J Rehabil Med**, v. 44, n. 4, p. 346-350, 2012.

- 28 LIN, K.; WROTEN, M. Ranchos Los Amigos. 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448151/> >.
- 29 PETTIGREW, L. E.; WILSON, J. T.; TEASDALE, G. M. Assessing disability after head injury: improved use of the Glasgow Outcome Scale. **J Neurosurg**, v. 89, n. 6, p. 939-943, 1998.
- 30 WILSON, J. T.; PETTIGREW, L. E.; TEASDALE, G. M. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. **J Neurotrauma**, v. 15, n. 8, p. 573-585, 1998.
- 31 FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.
- 32 MELO, D. M. D.; BARBOSA, A. J. G. Use of the Mini-Mental State Examination in research on the elderly in Brazil: a systematic review. **Ciências e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865-3876, 2015.
- 33 ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, v. 67, n. 6, p. 361-370, 1983.
- 34 MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 299-308, 2011.
- 35 TICKLE-DEGNEN, L. Nuts and bolts of conducting feasibility studies. **Am J Occup Ther**, v. 67, n. 2, p. 171-176, 2013.
- 36 THABANE, L. et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. **BMC Med Res Methodol**, v. 10, p. 1, 2010.
- 37 ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clin Neurophysiol**, v. 128, n. 9, p. 1774-1809, 2017.
- 38 NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, v. 527 Pt 3, p. 633-639, 2000.
- 39 DE GUISE, E. et al. Clock drawing and mini-mental state examination in patients with traumatic brain injury. **Appl Neuropsychol**, v. 18, n. 3, p. 179-190, 2011.
- 40 DRISKELL, L. D.; STAROSTA, A. J.; BRENNER, L. A. Clinical utility and measurement characteristics of the Hospital Anxiety and Depression Scale for individuals with traumatic brain injury. **Rehabil Psychol**, v. 61, n. 1, p. 112-113, 2016.

- 41 SRIVASTAVA, A. et al. The utility of the mini-mental status exam in older adults with traumatic brain injury. **Brain Inj**, v. 20, n. 13-14, p. 1377-1382, 2006.
- 42 WHELAN-GOODINSON, R.; PONSFORD, J.; SCHONBERGER, M. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale to assess depression and anxiety following traumatic brain injury as compared with the Structured Clinical Interview for DSM-IV. **J Affect Disord**, v. 114, n. 1-3, p. 94-102, 2009.

## APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA COGNIÇÃO E FUNÇÃO MOTORA DE INDIVÍDUOS COM TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO GRAVE NA FASE SUBAGUDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO

**Coordenador:** Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas

Será realizado na Enfermaria do Hospital Estadual de Urgência e Emergência (HEUE) de Vitória-ES, um estudo para verificar se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem impacto sobre a função cognitiva e motora de indivíduos que sofreram trauma cranioencefálico (TCE) grave e que se encontram na fase subaguda.

Obs.: o termo será entregue inicialmente ao paciente. Caso o paciente não consiga responder por si próprio, o responsável por assinar o termo será aquele registrado no hospital como responsável legal.

Eu, responsável legal, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, \_\_\_\_\_ pelo(a) \_\_\_\_\_ paciente

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos

aceito a participação do(a) mesmo(a) no projeto de pesquisa: **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na cognição e função motora de indivíduos com trauma cranioencefálico grave na fase subaguda: ensaio clínico randomizado, duplo-cego**, coordenado pelo Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas (UFES) em colaboração com pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP), que tem como objetivo avaliar a cognição e a função motora de pacientes com TCE grave na fase subaguda, submetidos a estimulação transcraniana por corrente contínua.

Para participar do estudo será necessário **autorizar a coleta de das informações clínicas do prontuário.**

#### **Procedimento a ser seguido:**

##### **Grupo Experimental:**

O grupo experimental será submetido a 20 minutos de ETCC com 2mA de intensidade de acordo com o protocolo de segurança descrito por Binkson et al., 2009. O estímulo será conduzido por um estimulador de corrente contínua (DC-stimulator Plus, Neuroconn, Ilmenau, Germany) que fornecerá corrente direta através de um par de eletrodos de esponja de superfície embebidos em solução salina, com tamanho de eletrodo de 35cm<sup>2</sup>. O eletrodo ativo (ânodo) será aplicado na região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) de acordo com o sistema eletroencefalograma 10/20 (EEG) e o cátodo será posicionado na área supraorbital contralateral (KANG, et al, 2012). Os participantes serão cegos para a condução da corrente direta.

##### **Grupo Controle:**

O grupo controle será submetido ao protocolo de aplicação da ETCC (placebo). O protocolo seguirá os mesmos padrões do grupo experimental, mas a corrente dura apenas 30 segundos, caracterizando a ausência de estímulo. No entanto, os eletrodos permanecerão posicionados por 20 minutos, como no grupo experimental. Os participantes serão cegos para a não condução da corrente.



**Riscos e desconfortos:** por ser uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, a ETCC não trás riscos ao pacientes. Em alguns casos, podem ocorrer coceira no escalpo e, em raríssimos, dor de cabeça. O pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano significativos ao participante da pesquisa, previstos, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, irá comunicar o fato, imediatamente a equipe médica responsável, visto que o indivíduo estará no hospital e, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliar, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo. O pesquisador e as instituições envolvidas na pesquisa irão proporcionar assistência imediata, nos termos do item II.3 da resolução 466/2012, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

**Benefícios:** resultará em benefícios indiretos, pois seus resultados mostrarão se a aplicação da ETCC será eficaz para melhorar a função cognitiva e motora dos indivíduos submetidos à pesquisa, permitindo, assim, que este protocolo, caso mostre-se eficaz, seja implementado na rotina clínica deste e de outros centros terapêuticos.

**Custo:** não haverá custo para os pacientes que participarem deste projeto de pesquisa.

**Sigilo:** toda informação obtida não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem consentimento. Seu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações em congressos/simpósios, ou seja, fica assegurado o anonimato da identidade. O responsável legal receberá uma via do termo de consentimento livre esclarecido. (Item IV. 3.F.)

**Liberdade do paciente:** a participação neste projeto de pesquisa é voluntária e o responsável legal não receberá nenhuma remuneração. O responsável poderá recusar-se a participar ou retirar-se do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do acompanhamento médico.

**Ressarcimento:** não haverá nenhum tipo de ressarcimento monetário, compensação material, de transporte, de alimentação ou de qualquer outra natureza, para o participante e seus acompanhantes.

**Indenização:** o participante terá cobertura material para reparação diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

**Consentimento** \_\_\_\_\_ **pós-esclarecimento:** Declaro \_\_\_\_\_ que \_\_\_\_\_ me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo na participação de \_\_\_\_\_ deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste consentimento. Caso eu necessite de qualquer informação adicional sobre a minha participação neste projeto eu poderei contatar o prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas (fone 27-996087012).

**Consentimento do pesquisador:** Eu \_\_\_\_\_ (pesquisador responsável), \_\_\_\_\_ declaro que:

- Os objetivos que serão utilizados na pesquisa, com detalhamento dos métodos utilizados, informarão a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental.

- O responsável poderá recusar-se a participar ou retirar-se do projeto em qualquer momento sem penalidades, e sem comprometer seu acompanhamento e atendimento por parte da equipe de saúde.
- O responsável receberá uma via do termo do consentimento livre e esclarecido. (Item IV.5.A)

---

Responsável legal (nome, assinatura e data)

---

Pesquisador Responsável (nome, assinatura e data)

---

Testemunha da assinatura voluntária do responsável legal

Caso de dúvidas contatar pesquisador responsável:

Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas

[fernandozanela@hotmail.com](mailto:fernandozanela@hotmail.com)

(27)996087012

Comitê de ética e pesquisa com seres humanos – UFES

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Prédio da Administração do CCS. CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil

Telefone: **(27)3335-7211**

Email: [cep.ufes@hotmail.com](mailto:cep.ufes@hotmail.com)

## APÊNDICE 2 – APROVAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE



### TERMO DE ANUÊNCIA PRÉVIA PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA NO ÂMBITO DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO

#### À SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO

Encaminhamos em anexo o Protocolo de Pesquisa intitulada "Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na cognição e função motora de indivíduos com traumatismo crânio encefálico grave na fase sub-aguda: ensaio clínico randomizado controlado duplo cego."

Para a realização da Pesquisa, vimos solicitar de V.S. autorização para acesso às dependências do Hospital Estadual de Urgência e Emergência (São Lucas) e obtenção dos dados necessários ao trabalho proposto.

Encaminhamos ainda, em anexo, o Requerimento de Pesquisa, os Termos de Confidencialidade e de Responsabilidade relativos às informações a serem obtidas, além de nos comprometermos em fornecer uma cópia do trabalho concluído, em mídia eletrônica.

Na expectativa de sua análise e manifestação, nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos pertinentes ao nosso pedido.

Respeitosamente,

Prof. Dr. Fernando Zaneta S. Arêas  
DEIS/CCS/UFES  
SIAPE 1809816

Assinatura

Data 19/09/19

Nome e carimbo do pesquisador responsável pela pesquisa

Assinatura

Data 23/09/2019

Nome e carimbo da chefia imediata, gestora da instituição de origem do pesquisador

ESPAÇO RESERVADO À COMISSÃO PARA ANÁLISE DE PESQUISA NO ÂMBITO DA SESA - NÚCLEO ESPECIAL DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS (NUEDRH), APÓS RECEBIMENTO DA DOCUMENTAÇÃO.

A Unidade Campo de Pesquisa para análise e manifestação

Assinatura

Kátia C. Pereira Bastos  
Técnica SESANUEDRH  
Nº funcional 153.0036

Data 02/10/2019

Nome e carimbo do técnico do NUEDRH

ESPAÇO RESERVADO AO PARECER DO GESTOR DA UNIDADE CAMPO DA PESQUISA

Após recebimento e análise da documentação referida acima, segue o nosso Parecer:

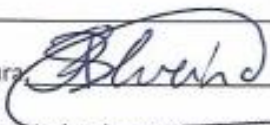
☒ AUTORIZADO

Dr. Alessandro R. Silveira  
CRM - ES 7669  
Diretor Técnico  
HEUE - Pró Saúde Assoc. Bimel. Assint. Social

☐ NÃO AUTORIZADO

Assinado  
08/11/19

Considerações: \_\_\_\_\_

Assinatura  \_\_\_\_\_

Dr. Alessandro R. Silveira  
CRM - ES 7688  
Diretor Técnico  
Pro-Saúde Assoc. Comunit. Assoc. Saúde

Data 10/10/19

Nome e carimbo do gestor da Unidade campo da pesquisa na SESA

## APÊNDICE 3 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na cognição e função motora de indivíduos com traumatismo crânio encefálico grave na fase sub-aguda: ensaio clínico randomizado controlado duplo cego

**Pesquisador:** Fernando Zanela da Silva Arêas

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 32061920.6.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.188.125

#### Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, randomizado, controlado, duplo cego, que seguirá as principais diretrizes do CONSORT (Padrões Consolidados de Ensaio de Relatórios), bem como sua extensão a intervenções não farmacológicas. O objetivo é investigar os efeitos da Estimulação por corrente contínua (ETCC) sobre a função cognitiva e na recuperação motora de Pacientes pós TCE agudo comparados a um grupo controle. Farão parte 30 sujeitos com TCE grave admitidos em um hospital de referência em trauma da região metropolitana de Vitória-ES, que tenham tido alta da UTI num prazo mínimo de duas semanas. A amostra foi calculado para um poder  $> 0.80 + 15\%$  do valor considerando possíveis perdas amostrais. Os participantes que forem elegíveis e concordarem em participar, deverão assinar TCLE e randomizados em dois grupos: grupo experimental-ETCC ativa 2ma por 20 minutos e grupo controle: ETCC placebo (sem estimulação). Pesquisador independente, não envolvido no processo de recrutamento, intervenção ou coleta de dados irá proceder à randomização em blocos de 4. Outro pesquisador independente realizará alocação dos participantes por meio software e notifica o supervisor por e-mail para garantir que a mesma seja oculta tanto pros avaliadores quanto para os participantes. A randomização será realizada através do site [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Para evitar viés, a avaliação dos participantes será conduzida por avaliadores cegos.

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO**



Continuação do Parecer: 4.188.125

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar os efeitos da estimulação elétrica por corrente contínua sob a cognição e função motora dos pacientes vítimas de TCE grave na fase subaguda.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios atendem a resolução

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

-

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto: apresentada e adequada

Projeto detalhado: apresentado adequado

TCLE: apresentado e adequado

Termo de anuência da instituição onde será realizada: apresentada e adequada

Cronograma: apresentado e adequado, observando os trâmites do CEP

Orçamento: apresentado e adequado

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências cumpridas

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                          | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1439154.pdf | 14/07/2020<br>21:54:53 |                                | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_TCE_3.docx                               | 14/07/2020<br>21:54:35 | Fernando Zanela da Silva Arêas | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | ETCC_TCE_03_07_2020.docx                      | 03/07/2020<br>19:25:19 | Fernando Zanela da Silva Arêas | Aceito   |

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO**



Continuação do Parecer: 4.188.125

|                                                           |                    |                        |                                |        |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Anuencia_SESA2.pdf | 06/05/2020<br>13:54:56 | Fernando Zanela da Silva Arêas | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Anuencia_SESA1.pdf | 06/05/2020<br>13:54:36 | Fernando Zanela da Silva Arêas | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | Anuencia_UFES.pdf  | 06/05/2020<br>13:54:03 | Fernando Zanela da Silva Arêas | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 03 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**CEP:** 29.040-091

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

## ANEXO 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

| Estudos                            | Desenho do estudo | N  | Idade (ano), média (DP)                                          | Tempo do trauma                       | Sexo (razão F:M) | Delineamento     | Cegamento  | Local da estimulação real                                                                                    | Local da estimulação simulada                                                                                | Parâmetros                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------|----|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estraneo <i>et al</i>, 2017</b> | ECR               | 23 |                                                                  | ≥3 meses após o TCE                   | 6:7              | Cruzado          | Duplo-cego | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | 10 sessões (5 reais e 5 simuladas); 20 min ETCC anódica, 2 mA; ou ETCC simulada. Uma semana de intervalo. |
| <b>Martens <i>et al</i>, 2018</b>  | ECR               | 22 | 41,86                                                            | Estágio crônico de mínima consciência | 6:16             | Cruzado          | Duplo-cego | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | 20 sessões em dois períodos com intervalo de 8 semana; 20 min ETCC anódica, 2mA ou ETCC simulada.         |
| <b>Rushby <i>et al</i>, 2020</b>   | ECR               | 30 | 50 (15,09)                                                       | 13,9 ± 12,12 anos                     | 9:21             | Cruzado          | Cego       | Ânodo no córtex parietal esquerdo                                                                            | Ânodo no córtex parietal esquerdo                                                                            | Uma sessão; 2 mA por 20 min.                                                                              |
| <b>Sacco. <i>et al</i>, 2016</b>   | ECR               | 32 | Grupo experimental: 37,7 (10,40)<br>Grupo Controle: 35,2 (12,90) | 8,73 ± 4,45 anos                      | 6:26             | Grupos paralelos | Duplo-cego | Montagem bilateral: ânodo em CPFDL direito ou esquerdo (o hemisfério lesionado). Cátodo no outro hemisfério. | Montagem bilateral: ânodo em CPFDL direito ou esquerdo (o hemisfério lesionado). Cátodo no outro hemisfério. | 10 sessões (duas vezes ao dia); 20 min; 2 mA.                                                             |
| <b>Thibaut <i>et al</i>, 2014</b>  | ECR               | 55 | -                                                                | 1 semana após TCE                     | -                | Cruzado          | Duplo-cego | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | Ânodo em CPFDLE. Cátodo na margem superior da órbita direita.                                                | 2 sessões; 20 min ETCC anódica, 2 mA; ou ETCC simulada; 48h de intervalo.                                 |



|                                           |     |    |              |                                                        |      |                     |            |                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-----|----|--------------|--------------------------------------------------------|------|---------------------|------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Thibaut<br/><i>et al</i>,<br/>2017</b> | ECR | 21 | 47 (17–74)   | Estágio<br>crônico de<br>mínima<br>consciência         | 5:9  | Cruzado             | Duplo-cego | Ânodo em<br>CPFDLE. Cátodo na<br>margem superior da<br>órbita direita. | Ânodo em<br>CPFDLE. Cátodo<br>na margem superior<br>da órbita direita. | 10 sessões<br>(5 reais e 5<br>simuladas); 20<br>min ETCC<br>anódica, 2 mA;<br>ou ETCC<br>simulada.<br>Uma semana de<br>intervalo. |
| <b>Ulam <i>et al</i>, 2015</b>            | ECR | 26 | 31,4 (35,70) | Hospitalizado<br>na fase aguda<br>e subaguda<br>do TCE | 4:22 | Grupos<br>paralelos | Duplo-cego | Ânodo em<br>CPFDLE. Cátodo na<br>margem superior da<br>órbita direita. | Ânodo em<br>CPFDLE. Cátodo<br>na margem superior<br>da órbita direita. | 10 sessões<br>consecutivas; 1<br>mA; 20 min.                                                                                      |

DP: desvio padrão; F: feminino; M: masculino; ECR: ensaio clínico randomizado; TCE: traumatismo cranioencefálico; CPFDLE: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral

## ANEXO 2 – CONSORT DE VIABILIDADE

| Section/Topic             | Item No | Checklist item                                                                                                                                               | Reported on page No |
|---------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Title and abstract</b> |         |                                                                                                                                                              |                     |
|                           | 1a      | Identification as a pilot or feasibility randomised trial in the title                                                                                       |                     |
|                           | 1b      | Structured summary of pilot trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT abstract extension for pilot trials)          |                     |
| <b>Introduction</b>       |         |                                                                                                                                                              |                     |
| Background and objectives | 2a      | Scientific background and explanation of rationale for future definitive trial, and reasons for randomised pilot trial                                       |                     |
|                           | 2b      | Specific objectives or research questions for pilot trial                                                                                                    |                     |
| <b>Methods</b>            |         |                                                                                                                                                              |                     |
| Trial design              | 3a      | Description of pilot trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio                                                                   |                     |
|                           | 3b      | Important changes to methods after pilot trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons                                                     |                     |
| Participants              | 4a      | Eligibility criteria for participants                                                                                                                        |                     |
|                           | 4b      | Settings and locations where the data were collected                                                                                                         |                     |
|                           | 4c      | How participants were identified and consented                                                                                                               |                     |
| Interventions             | 5       | The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered                        |                     |
| Outcomes                  | 6a      | Completely defined prespecified assessments or measurements to address each pilot trial objective specified in 2b, including how and when they were assessed |                     |
|                           | 6b      | Any changes to pilot trial assessments or measurements after the pilot trial commenced, with reasons                                                         |                     |
|                           | 6c      | If applicable, prespecified criteria used to judge whether, or how, to proceed with future definitive trial                                                  |                     |
| Sample size               | 7a      | Rationale for numbers in the pilot trial                                                                                                                     |                     |
|                           | 7b      | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines                                                                                 |                     |
| Randomisation:            |         |                                                                                                                                                              |                     |
| Sequence                  | 8a      | Method used to generate the random allocation sequence                                                                                                       |                     |

|                                                      |     |                                                                                                                                                                                             |  |
|------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| generation                                           | 8b  | Type of randomisation(s); details of any restriction (such as blocking and block size)                                                                                                      |  |
| Allocation concealment mechanism                     | 9   | Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned |  |
| Implementation                                       | 10  | Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions                                                                     |  |
| Blinding                                             | 11a | If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how                                                    |  |
|                                                      | 11b | If relevant, description of the similarity of interventions                                                                                                                                 |  |
| Statistical methods                                  | 12  | Methods used to address each pilot trial objective whether qualitative or quantitative                                                                                                      |  |
| <b>Results</b>                                       |     |                                                                                                                                                                                             |  |
| Participant flow (a diagram is strongly recommended) | 13a | For each group, the numbers of participants who were approached and/or assessed for eligibility, randomly assigned, received intended treatment, and were assessed for each objective       |  |
|                                                      | 13b | For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons                                                                                                            |  |
| Recruitment                                          | 14a | Dates defining the periods of recruitment and follow-up                                                                                                                                     |  |
|                                                      | 14b | Why the pilot trial ended or was stopped                                                                                                                                                    |  |
| Baseline data                                        | 15  | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group                                                                                                            |  |
| Numbers analysed                                     | 16  | For each objective, number of participants (denominator) included in each analysis. If relevant, these numbers should be by randomised group                                                |  |
| Outcomes and estimation                              | 17  | For each objective, results including expressions of uncertainty (such as 95% confidence interval) for any estimates. If relevant, these results should be by randomised group              |  |
| Ancillary analyses                                   | 18  | Results of any other analyses performed that could be used to inform the future definitive trial                                                                                            |  |
| Harms                                                | 19  | All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)                                                                                       |  |
|                                                      | 19a | If relevant, other important unintended consequences                                                                                                                                        |  |
| <b>Discussion</b>                                    |     |                                                                                                                                                                                             |  |
| Limitations                                          | 20  | Pilot trial limitations, addressing sources of potential bias and remaining uncertainty about feasibility                                                                                   |  |

|                          |     |                                                                                                                                                     |  |
|--------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Generalisability         | 21  | Generalisability (applicability) of pilot trial methods and findings to future definitive trial and other studies                                   |  |
| Interpretation           | 22  | Interpretation consistent with pilot trial objectives and findings, balancing potential benefits and harms, and considering other relevant evidence |  |
|                          | 22a | Implications for progression from pilot to future definitive trial, including any proposed amendments                                               |  |
| <b>Other information</b> |     |                                                                                                                                                     |  |
| Registration             | 23  | Registration number for pilot trial and name of trial registry                                                                                      |  |
| Protocol                 | 24  | Where the pilot trial protocol can be accessed, if available                                                                                        |  |
| Funding                  | 25  | Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders                                                                     |  |
|                          | 26  | Ethical approval or approval by research review committee, confirmed with reference number                                                          |  |