



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Keite Oliveira de Lima

Avaliação dos Efeitos Agudos da Estimulação Transcraniana por  
Corrente Direta em Indivíduos Sadios: um Estudo Randomizado,  
*single-blind*, Placebo- controlado.

Brasília, 2013



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Keite Oliveira de Lima

Avaliação dos Efeitos Agudos da Estimulação Transcraniana por  
Corrente Direta em Indivíduos Sadios: um Estudo Randomizado,  
*single-blind*, Placebo- controlado.

Dissertação submetida ao programa de Pós  
Graduação da Faculdade de Ciências da  
Saúde da UnB-Universidade de Brasília  
visando à obtenção do Grau de Mestre .

Orientador : Prof. Dr. Joaquim Pereira  
Brasil Neto

Co Orientador: Profa. Dra. Keila Fontana

BRASÍLIA

2013



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Keite Oliveira de Lima

Avaliação dos Efeitos Agudos da Estimulação Transcraniana por  
Corrente Direta em Indivíduos Sadios: um Estudo Randomizado,  
*single-blind*, Placebo- controlado.

Dissertação submetida ao programa de Pós  
Graduação da Faculdade de Ciências da  
Saúde da UnB-Universidade de Brasília  
visando à obtenção do Grau de Mestre .

Orientador : Prof. Dr. Joaquim Pereira  
Brasil Neto

Co Orientador: Profa. Dra. Keila Fontana

**Aprovado em 12 março 2013**

**BANCA EXAMINADORA**

**Joaquim Pereira Brasil Neto**

**UnB**

**Valdir Filgueiras Pessoa**

**UnB**

**Luiz Guilherme Grossi Porto**

**Uniceub**

## DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Ronney Jorge de Sousa Raimundo por ter permanecido ao meu lado, me incentivando a percorrer este caminho compartilhando angústias, dúvidas e sempre estendendo sua mão amiga em momentos difíceis.

# AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e a possibilidade de empreender esse caminho evolutivo, por propiciar tantas oportunidades de estudos e por colocar em meu caminho pessoas amigas e preciosas.

Aos meus familiares em especial aos meus pais Iris Anália e Rubens Tavares, pelo carinho e apoio.

A minha AMIGA Priscilla França pessoa especial que soube dividir comigo momentos de aprendizado , alegria , tristeza , e que juntas nos ajudamos mutuamente sempre.

Ao MEU ORIENTADOR, um agradecimento carinhoso por todos os momentos de paciência, compreensão e competência.

A TODOS OS PARTICIPANTES desse estudo, profissionais e pacientes pela disposição em ajudar no que deles dependesse para a conclusão da pesquisa.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Keila Fontana, pelos momentos partilhados, e a todos os professores que fizeram parte desse caminhar.

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra contribuíram para que este percurso pudesse ser concluído.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH -Hormônio adrenocorticotrófico

CNV- Compressão neurovascular

CO<sub>2</sub>- Dióxido de Carbono pH- íons de hidrogênio

CR-Centro respiratório

ECT- Eletroconvulsoterapia

EEG- Eletroencefalograma

EMT- Estimulação magnética transcraniana

ETCC- Estimulação transcraniana por corrente contínua

FCmáx- Frequência Cardíaca máxima

FEO<sub>2</sub>- Fração de oxigênio expirada

GABA- Acido Gama-amino –butírico

GRD-Grupo respiratório dorsal

GRV-Grupo respiratório ventral

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HPA- Hipotálamo-pituitária-adrenal

HVE- Hipertrofia do ventrículo esquerdo

IMC -Índice de massa corpórea

mA- miliampere

NRA- Núcleo retroambíguo

O<sub>2</sub>- Oxigênio

PaO<sub>2</sub>. Pressão parcial de oxigênio

PCO<sub>2</sub>. Pressão parcial de Dióxido de Carbono

pH – íons de Hidrogênio

RME- Ressonância magnética com espectroscopia

RVLM- Região rostroventrolateral da medula

SAOS- Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SNA- Sistema nervoso autônomo

SNS- Sistema nervoso simpático

SNC- Sistema nervoso central

TDCS- Transcranial Direct Current Stimulation

VO<sub>2</sub>- Consumo de oxigênio

VO<sub>2</sub> max- Consumo máximo de oxigênio

VCO<sub>2</sub>- Volume de dióxido de carbono produzido

## LISTA DE FIGURAS

Fig. 1 - Tremelga ou raia elétrica(Torpedo Torpedo)	Pág- 15
Fig. 2 - Michael Faraday em 1831	Pág - 17
Fig. 3 - Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	Pág - 18
Fig. 4 - Montagem de eletrodo no padrão céfalo-cefálico e a sua utilização em situações clinicas	Pág - 21
Fig. 5 - Sistema respiratório	Pág - 24
Fig. 6 - Quimiorreceptores carotídeos	Pág - 29
Fig. 7 - Centro pneumotáxico	Pág -33
Fig. 8 – Métodos	Pág -52

## LISTA DE TABELAS

Tab.1 –Medidas de pressão arterial

Pág – 53

Tab.2 -Resultado das medidas fisiológicas

Pág - 54

## LISTA DE GRÁFICOS

Graf – 1 Variação da pressão arterial	Pág.55
Graf – 2 Variação do consumo de oxigênio	Pág.56
Graf – 3 Variação da $V_{CO_2}$	Pág.57

# SUMÁRIO

1-Introdução.....	Pág-12
2-Neuromodulação Não-invasiva: Técnicas Atuais.....	Pág-15
2.1-A estimulação elétrica transcraniana como fonte terapêutica.....	Pág-12
2.2- Resultados da Estimulação Transcraniana cortical não invasiva.....	Pág-19
2.3-Anatomia do Sistema Respiratório.....	Pág-24
2.4-Regulação da Ventilação.....	Pág-27
2.4.1- Quimiorreceptores.....	Pág-28
2.4.2- Receptores de Irritação.....	Pág-30
2.4.3 – Receptores do Nariz e vias aéreas superiores.....	Pág-30
2.5-Sistema controlador da ventilação.....	Pág-33
2.5.1- Grupo respiratório bulbar.....	Pág-34
2.5.2- Grupo respiratório pontino.....	Pág-35
2.6- Controle Voluntário da Ventilação.....	Pág-36
2.7- Estresse e sua resposta simpática.....	Pág-39
2.8- Ansiedade e sua resposta simpática.....	Pág-42
3.0-Espirometria.....	Pág-44
4.0-Controle da Pressão Arterial.....	Pág-46
3-Hipótese Experimental e Objetivo.....	Pág-49
3.2-Objetivo.....	Pág-49
4-Métodos.....	Pág-50
5-Resultados.....	Pág-54
6-Discussão.....	Pág-58
7-Conclusão.....	Pág-61
8-Referências.....	Pág-62
9-Anexos.....	Pág-66

## RESUMO

**Introdução-** A neuromodulação experimental ou terapêutica com utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) pode produzir potenciais efeitos adversos sobre o sistema nervoso autônomo. Essa possibilidade foi pouco estudada.**Objetivo-** Nossa pesquisa objetivou avaliar os possíveis efeitos sobre pressão arterial, frequência respiratória e valores de VO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> em sujeitos normais após ETCC.**Metodologia-** Foram selecionados 20 sujeitos saudáveis e divididos em grupos pesquisa e *sham*; ambos foram submetidos à ETCC na região dorsolateral pré frontal esquerda, sendo avaliados nas fases de repouso, estimulação e recuperação. Foi utilizado o equipamento K4b2, que é um analisador de gases, para os dados espirométricos.**Resultados-** os dados obtidos não evidenciaram alterações significativas dos parâmetros avaliados. Na pressão arterial sistólica os resultados obtidos quando relacionado ao fator grupo foi de ( $F_{1, 28}=0,342$ ,  $p=0,566$ ), na pressão arterial diastólica não foram encontrados efeitos significativos dos fatores ( $F<2,161$ ,  $p>0,145$ ), na frequência Respiratória ( $F<2,334$ ,  $p>0,130$ ), na variável de VO<sub>2</sub> o resultado do fator grupo ( $F_{1, 28}=0,125$ ,  $p=0,022$ ), da mesma forma, no caso da variável VCO<sub>2</sub> o resultado do fator grupo foi de ( $F_{1, 28}=0,675$ ,  $p=0,422$ ).**Conclusão-** A ETCC, quando aplicada nos padrões descritos na pesquisa, apresenta-se como uma forma segura de estimulação, não apresentando efeitos deletérios agudos

Descritores

***Estimulação elétrica - pressão arterial - consumo de oxigênio - Taxa respiratória***

# ABSTRACT

**Introduction** - The modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation (tDCS), acting through cortico-subcortical connections, has the potential to produce side effects on the autonomic nervous system.**Objective** - Our research aimed at evaluating possible acute effects of tDCS on blood pressure, respiratory rate and VO<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> values in normal volunteers.**Methodology** - We selected 20 healthy volunteers, who were divided into two groups: sham stimulation (placebo) and real stimulation; both underwent tDCS of the left dorsolateral prefrontal region and were evaluated at baseline ("rest"), during stimulation and after it ("recovery"). A gas analyzer spirometer (K4b2) was used.**Results** - No significant changes on respiratory gases and respiratory rate were detected that could be attributable to the tDCS procedure. In systolic blood pressure when the results related to factor group was (F<sub>1</sub>, 28 = 0.342, p = 0.566), diastolic blood pressure were not found significant effects of the factors (F < 2.161, p > 0.145), respiratory frequency (F < 2.334, p > 0.130) in the outcome variable VO<sub>2</sub> factor group (F<sub>1</sub>, 28 = 0.125, p = 0.022), as in the case of variable the result of VCO<sub>2</sub> factor group was (F<sub>1</sub>, 28 = 0.675, p = 0.422).**Conclusion** - TDCS, when applied as described in this research, is a safe non-invasive form of neuromodulation devoid of significant autonomic side effects.

## **Descriptors:**

***Electrical stimulation - blood pressure - oxygen consumption - Respiratory Rate***

## INTRODUÇÃO

A estimulação cerebral transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica desenvolvida há muitas décadas e que recentemente re-emergiu como uma ferramenta promissora para modular a atividade cerebral de forma não invasiva, com repercussões nos domínios sensório-motor e das funções cognitivas, podendo assim, ser um potencial recurso para o tratamento de várias alterações neurológicas e de transtornos psiquiátricos (1).

Os princípios de utilização da ETCC baseiam-se no efeito que seus eletrodos causam na excitabilidade neural. Sendo uma corrente polarizada, a ETCC pode alterar a excitabilidade neural dependendo do eletrodo utilizado, sendo comprovado que a estimulação anódica (eletrodo positivo) provoca aumento da excitabilidade no córtex cerebral subjacente, enquanto a estimulação catódica (eletrodo negativo) provoca diminuição da excitabilidade (7). Algumas das mudanças da excitabilidade cortical provocadas pela ETCC provocam efeitos terapêuticos agudos e crônicos, sendo que nos quadros de dor os efeitos agudos podem ser melhor observados. (4-5). Esta possibilidade de manipulação dos efeitos mediante modificações das montagens de eletrodos tem ajudado no desenvolvimento de novos tratamentos com a ETCC, diversificando sua utilização. Os estudos sobre a segurança do método têm focalizado mais os efeitos sobre o córtex e a própria pele do escalpo, havendo raras investigações quanto aos possíveis efeitos sistêmicos. Alguns estudos buscaram evidências de prováveis alterações no sistema nervoso autônomo, o que poderia levar, inclusive, a possíveis aplicações terapêuticas futuras, como no tratamento da hipertensão arterial essencial e em outras patologias que cursam com disfunções autonômicas(2-8). Tais estudos, entretanto, são poucos e não contemplam todas as variáveis autonômicas e métodos de ETCC utilizados (2-10).

A maior preocupação nos estudos de ETCC tem sido avaliar possíveis efeitos agudos e crônicos durante os tratamentos conduzidos. Apesar de esse tratamento proporcionar uma corrente de fraca intensidade, há evidências de que, quando aplicada por tempo prolongado, a ETCC ocasiona alterações sinápticas que resultam em mudança transitória da rede neural apresentando, por isso mesmo, efeitos terapêuticos (11-15). A segurança desta técnica também tem sido observada em outros pontos. A possibilidade da utilização da ETCC causar lesão cerebral pela

formação de produtos tóxicos está praticamente descartada (11-15). Estudos com avaliação cortical através da ressonância magnética antes e após 30 e 60 minutos da estimulação em córtex motor ou pré-frontal não indicaram alterações patológicas, o que proporciona uma margem de segurança para o tempo de aplicação, que na média dos trabalhos já realizados é de 20 minutos. Dentro da intensidade utilizada nos principais estudos, pode-se estabelecer um parâmetro confiável de aplicação com resultados satisfatórios em doses entre 1 e 2 mA.(9-13).

Os efeitos autonômicos agudos sobre o controle central da respiração após ETCC foram estudados por Vandermeeren e colaboradores. Esses autores relataram um caso de depressão respiratória, com estimulação realizada com uma montagem crânio-braquial (um dos eletrodos sobre o crânio e outro no membro superior, como uma forma de focalizar a estimulação desejada (anódica ou catódica) sobre a região cerebral de interesse e não com estimulação “céfalo-cefálica” (ambos os eletrodos sobre o crânio, sendo a região supra-orbital contralateral à área cerebral de interesse, assumida como relativamente inerte). Raimundo e colaboradores fizeram, uma abordagem mais completa sobre as possíveis alterações autonômicas do controle respiratório, além de avaliarem clinicamente os parâmetros cardíacos e termorreguladores(8). A montagem utilizada por Raimundo e colaboradores foi a montagem padrão, céfalo-cefálica, com estimulação catódica de MI (área cortical motora) esquerda e a estimulação anódica na região dorso-lateral pré frontal direita(8). O autor concluiu que a técnica é segura e não apresenta efeitos autonômicos significativos, principalmente na função respiratória, já que os sujeitos, tanto do grupo pesquisa quanto do grupo controle, mantiveram as incursões respiratórias dentro da normalidade, sem eventos como taquipnéia, bradipnéia ou mesmo apnéia (8). Os resultados obtidos por Raimundo e colaboradores afastam a possibilidade de possíveis efeitos de depressão respiratória clinicamente significativos, pelo menos em voluntários normais, constituindo um marco importante para a segurança da técnica. Possíveis efeitos agudos da TDCS sobre o sistema nervoso autônomo (S.N.A.) poderiam ser deletérios para a função respiratória, já que o S.N.A. ajusta a ventilação pulmonar para manter a oxigenação dos tecidos através da interação conjunta de reflexos: barorreflexo, quimiorreflexo central e periférico, ergorreflexo e reflexo de estiramento pulmonar (14). Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação da resposta

ventilatória às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial, exercendo um papel essencial no controle da ventilação alveolar, garantindo que as taxas de troca gasosa nos pulmões possam suprir a demanda de oxigênio no organismo(14, 15).

Apesar das evidências do estudo de Vandermeerem e colaboradores(6) , e dos resultados obtidos por Raimundo e colaboradores (8), alguns autores ainda postulam a possibilidade de efeitos da ETCC sobre as funções autonômicas, efeitos esses que poderiam ser inclusive benéficos (6). Essa possibilidade, aliada à escassez de estudos nessa área, principalmente com a montagem “céfalo-cefálica”, que é a mais utilizada nos ensaios clínicos de ETCC, torna necessário um maior aprofundamento das pesquisas sobre os possíveis efeitos autonômicos agudos da ETCC, buscando dados mais completos que possam embasar mais ainda a utilização da ETCC como recurso seguro para aplicação terapêutica. Desta forma, nos propusemos a estudar mais detalhadamente os possíveis efeitos de uma montagem céfalo-cefálica direcionada à região pré-frontal dorsolateral esquerda sobre os padrões respiratórios durante todo o período de estimulação, de forma a obter resultados a cada incursão respiratória , incluindo a avaliação de parâmetros como o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico, buscando assim uma avaliação mais completa de qualquer alteração da função respiratória dos sujeitos submetidos à estimulação transcraniana por corrente contínua(6,16-20).

## 2- Neuromodulação Não-invasiva: Técnicas Atuais.

### 2.1-A estimulação elétrica transcraniana como fonte terapêutica

O uso da estimulação cerebral não-invasiva na neuropsiquiatria moderna iniciou-se em princípios do século passado, com a eletroconvulsoterapia (ECT), que foi, nas décadas de 1940-1950, a principal intervenção terapêutica em várias doenças mentais. Atualmente, a ECT segue sendo um valioso recurso em casos de depressão severa, principalmente quando há risco de suicídio. Contudo, a introdução dos psicofármacos na segunda metade do século XX fez com que a ECT tivesse suas indicações mais claramente estabelecidas e que o interesse no uso de outras formas de terapias “físicas” ou “biológicas” em neuropsiquiatria diminuísse. (8, 21, 22)

O uso terapêutico da eletricidade não se restringe aos tempos atuais, já que existem registros antigos da utilização terapêutica da eletricidade como os de Scribonius Largus, médico de Claudius na Roma Antiga (43-48 d.C.), que descreveu a aplicação de descargas elétricas com fonte em peixes torpedos para o tratamento de dores de cabeça (figura 1). (21, 22)



**FIGURA 1** – Tremelga ou raia elétrica(Torpedo Torpedo): Pode produzir descargas elétricas que chegam a atingir os 220 Volts, Fonte.www.google/imagens

Entre 1845 e 1850, outros eletrofisiologistas, como o italiano Carlo Matteucci (1811-1868), e o alemão Emil Heinrich du Bois-Reymond (1818-1896), desenvolveram técnicas sofisticadas de estimulação única ou repetitiva com pulsos curtos de duração e intensidade controladas, por meio de comutadores eletromagnéticos e indutores, substituindo finalmente a corrente galvânica e os  
[Digite texto]

instrumentos primitivos de Galvani e Volta para estimular o sistema nervoso. No estimulador por bobina de indução, a intensidade e a duração da corrente elétrica eram controladas pelo deslocamento de uma bobina em um campo magnético.(21, 22)

Em honra a Michael Faraday (figura 2), o primeiro físico a investigar em profundidade a geração de campos elétricos a partir de campos magnéticos, esse novo tipo de estimulação foi denominado de farádico, em contraposição ao método galvânico ou voltaico. De modo a aplicar estímulos repetitivos e com transições extremamente bem delimitadas, du Bois-Reymond, ajudado pelos físicos da época, desenvolveu interruptores baseados em cubas de mercúrio, e controlados por metrônomos mecânicos ou motores giratórios.

As primeiras estimulações elétricas cerebrais e sistemáticas em pacientes sob anestesia local foram conduzidas no famoso Instituto de Neurologia de Montreal, Canadá, pelo neurocirurgião Wilder G. Penfield , entre os anos de 1930 a 1950. Trabalhando com valiosos colaboradores, como Herbert H Jasper e Theodore Brow Rasmussen, quando Penfield realizava alguns tipos de cirurgia cerebral (as mais comuns na época eram as de lobectomia temporal para remover focos epiléticos, técnica desenvolvida por ele, e ressecções de tumores superficiais e profundos do sistema nervoso), ele realizava, como parte dos testes para poupar possíveis áreas cerebrais importantes, a estimulação do córtex do paciente e solicitava que este descrevesse o que estava sentindo. Além dos efeitos motores e sensoriais já esperados, Penfield ficou extremamente surpreso ao obter também respostas cognitivas complexas, envolvendo vários sentidos, como visão e audição, que representavam memórias de fatos passados. Os pacientes relatavam sensações complexas, como se estivessem vivendo novamente aqueles momentos. Isso evidenciou, pela primeira vez, então, que havia no córtex temporal uma grande integração de funções superiores do cérebro(8, 21, 22).



**FIGURA 2** :Michael Faraday demonstrou, em 1831, a indução de um campo magnético gerado em virtude da passagem de uma corrente elétrica por um condutor .Fonte.www.google/imagens

Até o início do século XX, os trabalhos de estimulação elétrica cerebral, tanto em seres humanos quanto em animais, tinham se restringido a explorar a superfície externa do cérebro, ou seja, o córtex cerebral. Era a parte mais acessível, e a que podia ser visualizada. O desenvolvimento do método estereotáxico por Horsley e Clarke, entretanto, abria pela primeira vez a possibilidade de explorar experimentalmente a maior parte da massa cerebral, que é subcortical, ou seja, profunda. Nas décadas subsequentes aos trabalhos destes pioneiros, a estimulação elétrica cerebral tornou-se uma ferramenta de grande precisão e versatilidade, tanto na área experimental quanto clínica, demonstrando que era uma tecnologia adequada para se fazer mapeamentos funcional-estrutural precisos do sistema nervoso (23). Os estudos de estimulação elétrica cerebral ficaram, por muito tempo, restritos às técnicas invasivas, intraoperatórias.

Tal situação mudou nas últimas décadas: tanto no campo da Psiquiatria quanto da Neurologia o uso de medicamentos atingiu um platô, tanto em termos de eficácia quanto de efeitos colaterais. Neste contexto, o uso de terapias de estimulação cerebral não-invasiva se renovou, já que tais procedimentos estão associados a

[Digite texto]

poucos (ou nenhum) efeitos colaterais e é possível direcionar a intervenção sobre a área do cérebro que estaria hipo- ou hiper-funcionante, o que pode ser determinado com as modernas técnicas de neuroimagem. O avanço da estimulação cerebral não-invasiva, portanto, veio no esteio dos avanços da neurociência e da neuroimagem, com um entendimento maior dos mecanismos fisiopatológicos dos transtornos neuropsiquiátricos(24).



**FIGURA 3:** Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Foto do autor

## 2.2 Resultados da Estimulação cortical não invasiva.

Nos últimos anos, várias técnicas de neuroestimulação (também chamadas técnicas de “neuromodulação”) vem sendo utilizadas com grande potencial terapêutico. Como modalidades menos invasivas de estimulação cerebral, a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem demonstrado bons resultados em ensaios clínicos, o que pode gerar benefícios na reabilitação de patologias de difícil tratamento, onde o foco gerador do distúrbio venha a ser o sistema nervoso central (SNC) (3, 19, 25). Um dos pontos mais abordados em neurociências é a capacidade de reorganização neural ou de indução de plasticidade neural por estas técnicas. Estudos realizados principalmente nas décadas de 1980 e 1990 por Sanes (29) Merzenich (29), Pons (29), Kaas (29), entre outros, ajudaram na compreensão de aspectos até então obscuros sobre plasticidade cerebral em animais, o que contribuiu para os experimentos em humanos (26-29). Especialmente importante para justificar as atuais tentativas de neuromodulação em pacientes foi a demonstração, por esses estudos, de que animais adultos também apresentam um potencial importante de plasticidade do sistema nervoso central, contrariamente ao que se pensava até então.(26-29)

Os neurofisiologistas já sabiam que para melhores efeitos da estimulação cerebral a área em questão deveria ser estimulada repetitivamente, presumivelmente devido a fatores cumulativos, inibitórios ou excitatórios (26). Buscando melhores resultados, a terapêutica com técnicas de neuroestimulação evoluiu no desenvolvimento de novos aparelhos que pudessem atender às necessidades de estimulação transcraniana sem a necessidade da abordagem invasiva(26-31).

Buscar novas formas seguras de estimulação cortical remete a equipamentos extremamente sofisticados; entretanto, a estimulação com corrente elétrica na forma contínua, uma modalidade bastante singela e de baixo custo, tem apresentado resultados surpreendentes. Formas atuais e seguras de estimulação cortical com finalidades de neuromodulação incluem esse método simples, a estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa amperagem. Com geradores de

estímulo simples, portáteis e de custo acessível, a ETCC pode vir a ser uma ferramenta de tratamento mais utilizada do que a estimulação magnética.(3, 19, 25, 27). Apesar de estudos iniciais sobre a ETCC datarem de 1960, pode-se falar em redescoberta da ETCC e sua aplicação em seres humanos a partir do ano 2000. Observações feitas em centros de pesquisa no mundo todo têm mostrado que esse método é seguro para ser usado em seres humanos, desde que respeitados os parâmetros referentes à intensidade da corrente aplicada, à duração da sessão de estimulação, ao tamanho dos eletrodos, à densidade da corrente e à carga total aplicada. Os efeitos obtidos pela ETCC dependem da polaridade usada. Enquanto a estimulação catódica resulta em diminuição da excitabilidade cortical, em função de hiperpolarização do neurônio, a estimulação anódica tem efeito inverso; as alterações na função da membrana neuronal promovidas pela ETCC podem ter como base alterações em proteínas transmembranas e mudanças na concentração de hidrogênio com base na eletrólise induzida pela exposição constante ao campo elétrico. (3, 19, 25, 28, 29).

As pesquisas com ETCC tem utilizado uma diversidade de posicionamentos dos eletrodos; entretanto as principais pesquisas mais recentes tem se preocupado em manter constantes certos padrões de montagem dos eletrodos, assim como, da amperagem utilizada nas aplicações. Dentro das aplicações clínicas da ETCC, os principais estudos tem apontado resultado satisfatório com a montagem dita “céfalo-cefálica”, onde os eletrodos, tanto positivo quanto negativo, estão localizados no escalpo, podendo-se descrever os padrões de aplicação mais usados como : córtex motor primário e região pré-frontal; região dorsolateral e pré-frontal; estimulação parietal bilateral; estimulação frontal e occipital, conforme ilustrados na figura 4( 3, 19, 25, 27-29).



interneurônios, diminuição da inibição e excitação das células da glia espinhal, e atividade temporal e espacialmente aberrante das áreas cerebrais ligadas à percepção da dor em doentes que sofrem de dor crônica. Foi observado em estudos de Ressonância magnética espectral (RME), nesses pacientes, existe perfusão química anormal diminuída do tálamo (em conjunto com outras estruturas), enquanto a dor experimental aguda em indivíduos saudáveis está associada ao aumento da perfusão química do tálamo. Estudos de ressonância magnética com espectroscopia do cérebro em pacientes com dor crônica mostraram composição química anormal do tálamo e de outras estruturas. As mudanças neuropáticas supraespinhais, que estão associadas à dor crônica, foram descritas como “corticalização da dor crônica”, “estado símile de memória”, “plasticidade talâmica” e “hiperexcitabilidade cortical”. (4, 27-29, 32, 33)

Os fatores responsáveis pela capacidade neuromodulatória atribuída à ETCC devem ser distintos daqueles que operam na EMT, já que a corrente elétrica aplicada não é elevada o suficiente para provocar despolarização da membrana neuronal cortical e deflagração de potenciais de ação, como ocorre com a EMT; entretanto, efeitos da melhora na coordenação motora podem ser evidenciados nos estudos com acidente vascular encefálico (AVE). Acredita-se que a ETCC induza modificações no potencial de repouso da membrana, com isso aproximando ou afastando o mesmo do limiar de disparo de potenciais de ação, o que pode facilitar a produção dos movimentos nesses pacientes. (4, 27, 32, 33)

A eficácia da ETCC em induzir modificações agudas no potencial de repouso da membrana neuronal depende da densidade da corrente e é determinada pelo quociente entre a intensidade da corrente e o tamanho do eletrodo, que nos estudos com ETCC estão baseados na carga elétrica de 1 ou 2 mA, com utilização de eletrodos de 35 cm<sup>2</sup> (4, 27-29, 32, 33).

Outro importante parâmetro da ETCC é a duração da estimulação. Considerando uma densidade de corrente constante, o aumento da duração da estimulação determina a ocorrência e a manutenção dos efeitos pós-estimulação, sendo importante lembrar que os principais estudos e parâmetros de segurança determinam tempo médio de aplicação de 20 minutos. Além disso, um fator crucial

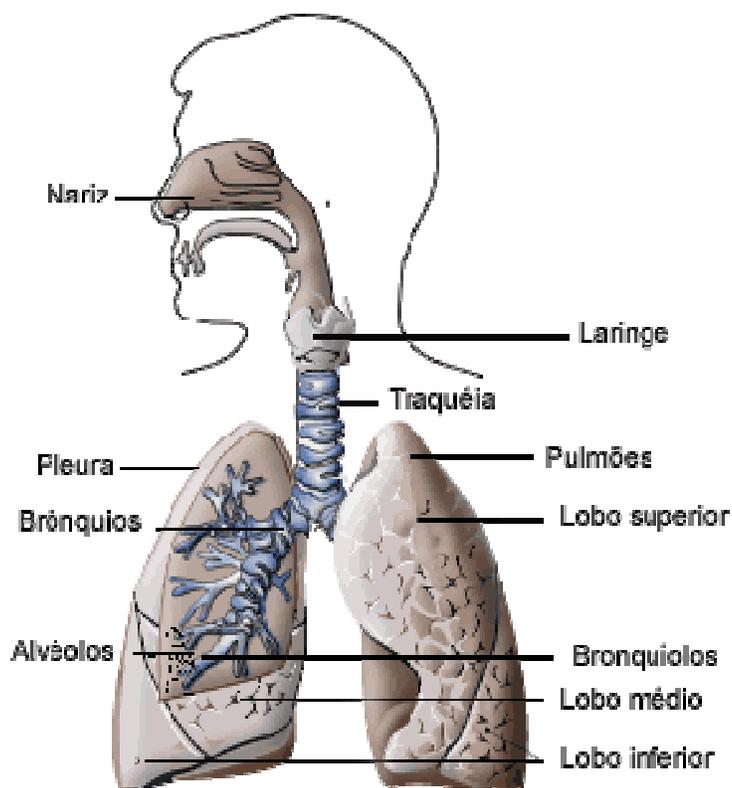
[Digite texto]

para determinar a população neuronal estimulada é a orientação do campo elétrico, que é definida geralmente pela posição dos eletrodos no escalpo e por sua polaridade, podendo ser determinados atualmente pelo menos dois modelos de estimulação; estimulação do córtex motor (M1) e a estimulação dorso lateral pré frontal (para casos de depressão), ficando a escolha da carga elétrica a ser aplicada, podendo ser anódica (+) ou catódica (-). Uma maior focalização da ETCC pode ser alcançada, por exemplo, pela redução do tamanho do eletrodo responsável pela estimulação cortical (mantendo-se a densidade da corrente constante), pela redução da densidade da corrente no eletrodo de referência ou, ainda, pela utilização de um eletrodo de referência extra-cefálico(4, 27-29, 32, 33).

### 2.3 Anatomia do Sistema respiratório

Nosso estudo buscou detectar alterações da função respiratória após 20 minutos de aplicação da ETCC. Passaremos, portanto, a recordar alguns pontos básicos da fisiologia respiratória normal.

O sistema respiratório humano é constituído por um par de pulmões e por vários órgãos que conduzem o ar para dentro e para fora das cavidades pulmonares. Esses órgãos são as fossas nasais, a boca, a faringe, a laringe, a traquéia, os brônquios, os bronquíolos e os alvéolos, os três últimos localizados nos pulmões(35).



[Digite texto]

**FIGURA 5 – Sistema respiratório, Fonte. [www.google.com/images](http://www.google.com/images)**

As fossas nasais são duas cavidades paralelas que começam nas narinas e terminam na faringe. Elas são separadas uma da outra por uma parede cartilaginosa denominada septo nasal. Em seu interior há dobras chamadas cornetos nasais, que forçam o ar a turbilhonar. Possuem um revestimento dotado de células produtoras de muco e células ciliadas, também presentes nas porções inferiores das vias aéreas, como traquéia, brônquios e porção inicial dos bronquíolos. No teto das fossas nasais, que filtram, umedecem e aquecem o ar, existem células sensoriais, responsáveis pelo sentido do olfato.(35).

A faringe é um canal comum aos sistemas digestório e respiratório e comunica-se com a boca e com as fossas nasais. O ar inspirado pelas narinas ou pela boca passa necessariamente pela faringe, antes de atingir a laringe(35).

A laringe é um tubo sustentado por peças de cartilagem articuladas, situado na parte superior do pescoço, em continuação à faringe. O pomo-de-adão, saliência que aparece no pescoço, faz parte de uma das peças cartilaginosas da laringe(35).

A entrada da laringe chama-se glote. Acima dela existe a cartilagem denominada epiglote, que funciona como válvula. Durante o processo de alimentação, a laringe sobe e sua entrada é fechada pela epiglote, isso impede que o alimento ingerido penetre nas vias respiratórias (35).

O epitélio que reveste a laringe apresenta pregas, as cordas vocais, capazes de produzir sons durante a passagem de ar (35).

A traquéia é um tubo de aproximadamente 1,5 cm de diâmetro por 10-12 centímetros de comprimento, cujas paredes são reforçadas por anéis cartilagosos. Bifurca-se na sua região inferior, originando os brônquios, que penetram nos pulmões. Seu epitélio de revestimento muco-ciliar adere partículas de poeira e bactérias presentes em suspensão no ar inalado, que são posteriormente varridas para fora (graças ao movimento dos cílios) e engolidas ou expelidas (35).

Os pulmões humanos são órgãos esponjosos, com aproximadamente 25 cm de comprimento, sendo envolvidos por uma membrana serosa denominada pleura. Nos pulmões, os brônquios ramificam-se profusamente, dando origem a tubos cada

vez mais finos, os bronquíolos. O conjunto altamente ramificado de bronquíolos é a árvore brônquica ou árvore respiratória. Cada bronquíolo termina em pequenas bolsas formadas por células epiteliais achatadas (tecido epitelial pavimentoso) recobertas por capilares sangüíneos, denominadas alvéolos pulmonares (35).

A base de cada pulmão apóia-se no diafragma, um fino músculo que separa o tórax do abdômen (presente apenas em mamíferos) promovendo, juntamente com os músculos intercostais, os movimentos respiratórios. Localizado logo acima do estômago, o nervo frênico controla os movimentos do diafragma(35).

## 2.4 Regulação da ventilação

O controle da ventilação nos seres vivos é um passo importante para garantir o equilíbrio entre os gases concernentes à respiração ( $O_2$ ,  $CO_2$  e  $N_2$ ), ou seja, a homeostasia dos gases do sangue. Um equilíbrio desses gases no sangue refletirá um equilíbrio iônico, que significará um equilíbrio ácido básico dinâmico e que permitirá a ocorrência das diversas reações químicas no organismo importantes para a homeostase. Neste aspecto, a produção e eliminação de íons hidrogênio  $H^+$  é o processo dinâmico de maior importância.(35-36)

Para o controle respiratório, o organismo dispõe de centros reguladores localizados no sistema nervoso central, principalmente no tronco cerebral e que são chamados de centros respiratórios. Existem dois centros reguladores da ventilação denominados de centros bulbares em face de sua localização no bulbo, e um centro pneumotáxico que está localizado na porção superior da ponte. Durante situações que aumentam a atividade metabólica, como exercícios, o trabalho do sistema respiratório é bem maior, pois este é solicitado a fornecer quantidades maiores de  $O_2$  aos tecidos e a eliminar quantidades aumentadas de  $CO_2$ . O efeito primário desse centro é controlar o ponto de desligamento da rampa inspiratória, controlando assim, a duração da fase de expansão do ciclo pulmonar.(35-36)

Desta forma, o centro de controle respiratório determina o ritmo respiratório, que pode ser alterado por uma série de reflexos originados em receptores diversos, tanto a nível de sistema nervoso periférico como do sistema nervoso central. Além disso, os outros centros, os controladores, podem também atuar sobre o ritmo respiratório, alterando-o, isto é, ordenando a contração dos músculos envolvidos com a ventilação(35-36).

### 2.4.1- Quimiorreceptores

A hemoglobina do sangue é a principal responsável pelo controle da pressão de oxigênio nos tecidos.(35-36)

O monóxido de carbono se combina com a hemoglobina no mesmo ponto da molécula de hemoglobina que o oxigênio e com uma avidéz 230 vezes maior que a do oxigênio. (35-36)

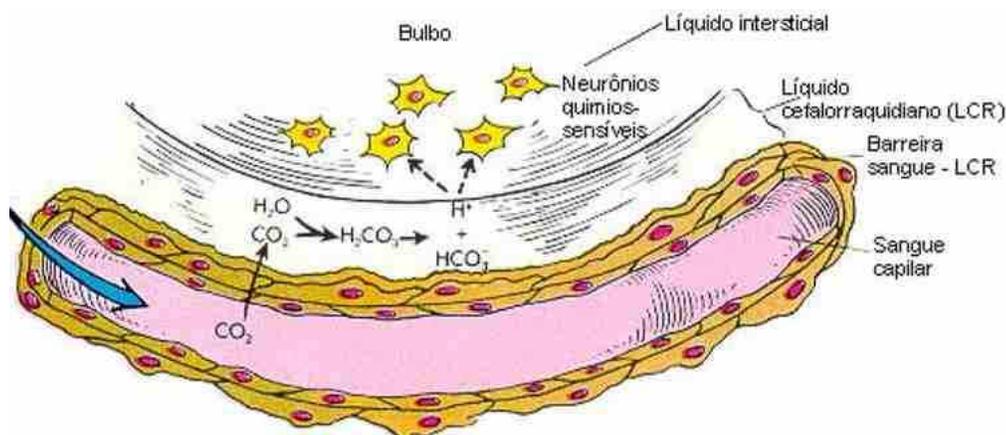
O  $\text{CO}_2$  pode ser transportado pelo sangue em quantidades muito maiores do que o oxigênio e tem uma relação com o equilíbrio ácido-base dos líquidos orgânicos.(35-36)

O  $\text{CO}_2$  ao entrar no capilar sanguíneo, fora das células teciduais, se difunde para as hemácias onde vai reagir com água para formar ácido carbônico. No interior das hemácias, existe uma enzima chamada anidrase carbônica, que catalisa esta reação entre o gás carbônico e a água, acelerando sua velocidade cerca de 5000 vezes. Por sua vez, o ácido carbônico formado se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato. Os íons hidrogênio combinam-se principalmente com a hemoglobina das hemácias, enquanto muitos dos íons bicarbonatos se difundem através das membranas das próprias hemácias para o plasma.(35-36)

Um quarto do gás carbônico se combina diretamente com a hemoglobina par formar o composto chamado carbaminoemoglobina e este composto pode liberar o dióxido de carbono nos pulmões para ser excretado.

São vários os receptores envolvidos na respiração sendo que,os quimiorreceptores são aqueles receptores que estão relacionados à percepção dos teores de  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}^+$ .Localizados no centro respiratório bulbar os quimiorreceptores centrais são sensíveis às mudanças nos níveis de dióxido de carbono e de hidrogênio no sangue arterial. Quando cai a  $\text{PO}_2$  arterial, há um aumento da ventilação (em resposta à hipóxia); quando há a elevação dos teores de  $\text{CO}_2$  do organismo, seu aumento ou de íons hidrogênio estimulará a respiração com estímulo ao aumento da ventilação, ocorrendo também o contrário na diminuição do  $\text{CO}_2$ . Quando há queda do pH, a ventilação eleva-se, mas quando há elevação do pH (o pH normal do plasma arterial é de 7,4), há inibição da ventilação.(35-36)

Os quimiorreceptores periféricos (conforme figura 6) localizados nos corpos carotídeos e aórtico, com aferências para o centro respiratório no bulbo e para o núcleo do trato solitário, respondem primariamente à hipóxia. Podem ser subdivididos anatomicamente em carotídeos (localizados próximos à artéria carótida) e aórticos (próximos à aorta)(35-36).



**FIGURA 6** – Quimiorreceptores carotídeos, Fonte. [www.google.com/images](http://www.google.com/images)

Esses receptores também são sensíveis à pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) no sangue arterial. Quando os níveis de  $PaO_2$  arterial caem, os impulsos aferentes conduzem essa informação para o centro respiratório, que promove a resposta através da estimulação da musculatura respiratória. Quando cai a  $PO_2$  arterial, há um aumento da ventilação (em resposta à hipóxia); quando há a elevação dos teores de  $CO_2$  do organismo, há o estímulo à ventilação, ocorrendo também o contrário. Quando há queda do pH, a ventilação eleva-se, mas quando há elevação do pH (o pH normal do plasma arterial é de 7,4), há inibição da ventilação (35-36).

Os mecanismos quimiorreceptores centrais e periféricos exercem grande influência no controle neural da circulação, especialmente em situações envolvendo mudanças marcantes na concentração arterial de oxigênio e/ou  $CO_2$ . A ativação do quimiorreflexo causa aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto (quantidade de sangue ejetado pelo coração em um minuto). No entanto, o aumento do volume minuto e da pressão arterial, pelo feedback

negativo, provoca inibição da resposta simpática à ativação do quimiorreflexo. (35-36)

Sendo assim, os quimiorreflexos desencadeiam diversas respostas cardiovasculares e respiratórias, com interações complexas entre suas respostas.(35-36)

#### **2.4.2 - Receptores de irritação**

São mecanorreceptores subepiteliais de fibras mielinizadas, oriundas no epitélio nasal e da árvore brônquica. São ativados por variações significativas da pressão intra-pulmonar, pelo CO<sub>2</sub> alveolar, pela inalação de gases irritantes, por mediadores histamínicos localizados na traquéia, nos brônquios e nos bronquíolos. Estes se destinam, aparentemente, à detecção de pequenas deformações da superfície das vias aéreas. Os receptores de irritação são estimulados por corpos estranhos, como gases, vapores irritantes, além da histamina. Quando estimulados, produzem tosse ou bronco-constricção reflexa (35).

Estes receptores são estimulados basicamente pelos seguintes grupos de estímulos:

1- Alterações pulmonares que ocorrem repentinamente. São as distorções da parede das vias aéreas, as quais aparecem em pneumotórax, atelectasias, microembolismo, congestão pulmonar.

2- Fumaça de cigarro, irritantes mecânicos, como cateteres, e substâncias químicas. Ainda se desconhece se o estímulo é devido à liberação de substâncias químicas pelo tecido ou à deformação do epitélio

3- Substâncias broncoconstritoras, do tipo histamina, estão incluídas nesse grupo e sua ação parece ser secundária e não direta.

De um modo geral, esses mecanismos são mediados pelo nervo vago e podem ser abolidos pela secção desses nervos ou anestesia tópica das vias aéreas(35).

#### **2.4.3- Receptores do nariz e vias aéreas superiores**

[Digite texto]

O primeiro mecanismo de defesa do aparelho respiratório, o mecânico, inicia-se nas narinas que impedem, através dos cílios e do turbilhonamento aéreo, a passagem de micro-organismos, seguidos do fechamento da glote. Quando essa atitude defensiva mais imediata do aparelho respiratório não é capaz de deter o agente infeccioso, tornam-se importantes outros meios, incluindo a filtração aerodinâmica e o transporte mucociliar(35-37).

Ao longo do seu trajeto, a árvore brônquica sofre um processo de segmentação, dicotomizando-se progressivamente, de forma a constituir um sistema inicial de defesa ao reter o material particulado inalado. As variações do comprimento brônquico durante a inspiração e a expiração parecem também auxiliar a propulsão das secreções na direção do hilo pulmonar. Para manter hígidas as condições de troca em tão grande superfície alveolar, cabe às vias aéreas promover filtração e condicionamento (aquecimento e umidificação) do ar inspirado, evitando o máximo possível a entrada de material particulado nocivo na intimidade alveolar. Com isso, as grandes vias aéreas pagam o maior tributo quando da inalação de material particulado(35-37).

No nariz, faringe e laringe, há receptores que respondem à estimulação mecânica e química. Podem ser encarados como extensão dos receptores de irritação. A estimulação pode provocar tosse, espirros e broncoconstrição (34-37).

Durante a inspiração, a via aérea superior é sujeita à pressão negativa gerada pela atividade dos músculos respiratórios. O reflexo de pressão negativa da via aérea superior se opõe ao efeito colapsável pela ativação de músculos faríngeos dilatadores através de centros respiratórios centrais. O aumento da atividade dos músculos dilatadores de via aérea superior pode ser demonstrado através da latência mais curta do que uma resposta voluntária. Lesões em qualquer uma dessas vias podem levar à patogênese do colapso de via aérea superior(35-37).

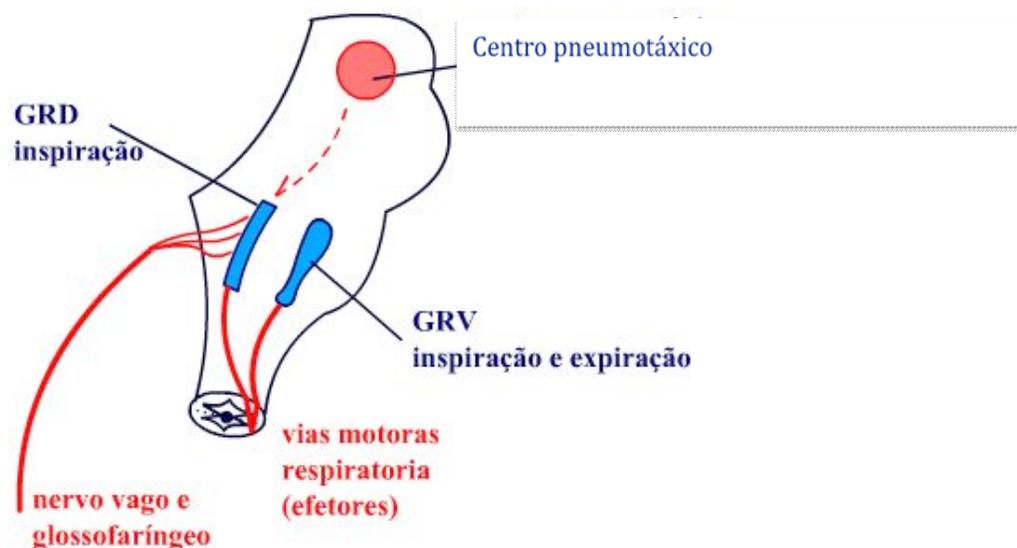
Existem pelo menos dez ou mais diferentes tipos de receptores sensoriais na via aérea superior. Esses receptores respondem a pressão, *drive* muscular respiratório, frio, calor, irritações e várias substâncias químicas. Entre todos os receptores da via aérea superior, os mecanorreceptores são os mais bem estudados (35-37).

Os mecanorreceptores da via aérea superior são capazes de responder à pressão da via aérea, fluxo aéreo, temperatura e ao próprio tônus muscular da via aérea superior. Inputs sensoriais desses mecanorreceptores influenciam o tônus desta via de maneira reflexa, promovendo assim a sua patência. Modelos animais têm demonstrado um aumento da atividade do músculo genioglosso com a geração de pressão negativa na via aérea superior(36). Essa resposta pode ser bloqueada através da aplicação de anestesia local. Estudos similares têm sido conduzidos em humanos. Assim, um grupo de autores demonstrou que na via aérea superior de indivíduos normais, em vigília e anestesiados ocorre um aumento da resistência ao fluxo faríngeo(35-37).

## 2.5– Sistema controlador da ventilação

O ato da respiração requer o movimento coordenado da musculatura esquelética e, para que isto ocorra, o Sistema Nervoso Central (SNC) precisa integrar a atividade dos neurônios e produzir os movimentos apropriados(34-36).

O sistema nervoso normalmente ajusta a taxa de ventilação alveolar de forma quase precisa às exigências corpóreas, de modo que as pressões do oxigênio e do dióxido de carbono no sangue arterial sofram pouca alteração, mesmo durante atividade física intensa e de muitos outros tipos de estresse respiratório. Um centro pneumotáxico (figura 5), situado dorsalmente no núcleo parabraquial da parte superior da ponte, transmite sinais à área inspiratória. O efeito primário desse centro é controlar o ponto de desligamento da rampa inspiratória, controlando assim, a duração da fase de expansão do ciclo pulmonar. O ciclo respiratório é controlado por neurônios localizados no tronco cerebral no nível da ponte e bulbo(35-37).



**FIGURA 7** – Centro pneumotáxico dorsalmente no núcleo parabraquial da parte superior da ponte, se divide em dois grupos. GRD (grupo respiratório dorsal), e GRV (grupo respiratório ventral) .Fonte.www.google/imagens

### 2.5.1 Grupos respiratórios bulbares

O ato da respiração requer o movimento coordenado da musculatura esquelética e, para que isto ocorra, o Sistema Nervoso Central (SNC) precisa integrar a atividade dos neurônios e produzir os movimentos apropriados. (35-36)

O centro respiratório é composto de vários grupos de neurônios localizados bilateralmente no bulbo e na ponte. É dividido em três grandes grupos de neurônios: um grupo dorsal respiratório, localizado na região dorsal do bulbo, responsável principalmente pela inspiração, um grupo ventral respiratório, localizado na região ventrolateral do bulbo, responsável tanto pela expiração quanto pela inspiração, dependendo dos neurônios que são estimulados e o centro pneumotáxico, localizado dorsalmente na região superior da ponte, e que ajuda a controlar tanto a frequência quanto o padrão da respiração (figura 7). (35-36)

Na região bulbar, encontramos disposto bilateralmente dois conjuntos de neurônios respiratórios, o grupo respiratório dorsal (GRD) e o grupo respiratório ventral (GRV). O GRD é composto por um grupo de células ativas durante a inspiração (neurônios inspiratórios). No GRV, encontram-se neurônios envolvidos tanto com a inspiração quanto com a expiração. Eles possuem 2 grupos de neurônios com funções diferentes que formam os núcleos ambíguos (coordenam a contração da musculatura acessória), retroambíguos (modulam a contração, principalmente do diafragma e dos músculos intercostais externos) e caudal (controla a musculatura expiratória). No GRV o NRA (núcleo retro ambíguo), quando estimulado, resulta em uma expiração, sendo particularmente importante para gerar poderosos sinais expiratórios para os músculos abdominais (35-37).

O grupo neural dorsal respiratório desempenha um papel fundamental no controle da respiração. Ele se estende ao longo da maior parte do comprimento do bulbo. Seus neurônios estão localizados no núcleo do tracto solitário, embora neurônios adicionais da substância reticular adjacente ao bulbo provavelmente também desempenhem papéis importantes no controle respiratório (35-37)

O GRD através do núcleo do tracto solitário também é uma terminação sensorial dos nervos vago e glossofaríngeo, que transmitem sinais sensoriais dos

[Digite texto]

quimioceptores, dos baroceptores e de vários tipos diferentes de receptores pulmonares para o centro respiratório. O ritmo básico da respiração é gerado principalmente no grupo dorsal respiratório de neurônios. Mesmo quando todas as terminações nervosas periféricas que entram no bulbo são seccionadas e o tronco encefálico também é seccionado acima e abaixo do bulbo, este grupo de neurônios ainda emite, repetitivamente, potenciais de ação inspiratórios.

No GRD é gerado o ritmo básico da respiração, uma vez que, após a chegada dos estímulos dos quimiorreceptores, o GRD transmite impulsos para os músculos inspiratórios (diafragma, intercostais externos e esternocleidomastóideo). Estes impulsos começam como um sinal fraco, que vai aumentando gradativamente (sinal inspiratório em rampa).(35-37)

O GRV permanece inativo durante a respiração basal em repouso. Quando há necessidade de altos níveis de ventilação pulmonar, essa área opera como um mecanismo multiplicador de estímulo. Dessa forma, o grupo ventral é essencialmente importante para as contrações respiratórias forçada. Os receptores de estiramento localizados nas paredes dos brônquios e bronquíolos, que transmitem os sinais através dos nervos vagos para o grupo respiratório dorsal quando os pulmões ficam muito distendidos ativam uma resposta de feedback adequada que desliga a rampa inspiratória através do chamado reflexo de insuflação de Hering-Breuer.(35-37)

### **2.5.2-Grupo respiratório pontino**

Os neurônios respiratórios pontinos apresentam tanto atividade inspiratória quanto expiratória. No grupo respiratório pontino, há a presença do centro apnêustico e do centro pneumotáxico (35-37).

A localização do centro pneumotáxico esta dorsalmente no núcleo parabraquial da porção superior da ponte, e participa na transmissão de sinais para área inspiratória. Seu efeito consiste em controlar o ponto de desligamento do sinal inspiratório, agindo assim como um controlador na duração da fase de enchimento(inspiração) do ciclo pulmonar. Com o aumento dos sinais provenientes

[Digite texto]

do centro pneumotáxico , a inspiração pode durar apenas 0,5 segundos, resultando no enchimento pulmonar parcial; ao contrário, quando os sinais oriundos do centro pneumotáxico são fracos, a inspiração pode prolongar-se por 5 segundos ou mais, desse modo enchendo os pulmões em demasia. Portanto, a função do centro pneumotáxico é de determinar o período de enchimento pulmonar na inspiração. Tal limitação tem o efeito secundário de aumentar a frequência ventilatória, pois a limitação da inspiração também encurta a expiração e a totalidade do ciclo ventilatório (35-37).

O centro apnêustico, localizado na porção inferior da ponte, envia sinais ao grupo dorsal de neurônios respiratórios, sinais estes que impedem ou retardam o desligamento do sinal inspiratório em rampa, por isso, os pulmões ficam quase que completamente cheios de ar e apenas ocasionalmente ocorrem breves soluções expiratórias (35-37).

## **2.6- Controle voluntário da ventilação**

Em relativo repouso, a frequência respiratória é da ordem de 10 a 15 movimentos por minuto (35).

A respiração é controlada automaticamente por um centro nervoso localizado no bulbo. Desse centro partem os nervos responsáveis pela contração dos músculos respiratórios (diafragma e músculos intercostais). Os sinais nervosos são transmitidos desse centro através da coluna espinhal para os músculos da respiração. O mais importante músculo da respiração, o diafragma, recebe os sinais respiratórios através de um nervo especial, o nervo frênico, que deixa a medula espinhal na metade superior do pescoço e dirige-se para baixo, através do tórax até o diafragma. Os sinais para os músculos expiratórios, especialmente os músculos abdominais, são transmitidos para a porção baixa da medula espinhal, para os nervos espinhais que inervam os músculos. Impulsos iniciados pela estimulação psíquica ou sensorial do córtex cerebral podem afetar a respiração.

Em condições normais, o centro respiratório (CR) produz, a cada 5 segundos, um impulso nervoso que estimula a contração da musculatura

[Digite texto]

torácica e do diafragma, fazendo-nos inspirar. O CR é capaz de aumentar e de diminuir tanto a frequência como a amplitude dos movimentos respiratórios, pois possui quimiorreceptores que são bastante sensíveis ao pH do plasma. Essa capacidade permite que os tecidos recebam a quantidade de oxigênio que necessitam, além de remover adequadamente o gás carbônico. Quando o sangue torna-se mais ácido devido ao aumento do gás carbônico, o centro respiratório induz a aceleração dos movimentos respiratórios. Dessa forma, tanto a frequência quanto a amplitude da respiração tornam-se aumentadas devido à excitação do CR(35-37).

Em situação contrária, com a depressão do CR, ocorre diminuição da frequência e amplitude respiratórias(35-37).

A respiração é ainda o principal mecanismo de controle do pH do sangue.

Dessa forma, o aumento da concentração de  $\text{CO}_2$  no sangue provoca aumento de íons  $\text{H}^+$  e o plasma tende ao pH ácido. Se a concentração de  $\text{CO}_2$  diminui, o pH do plasma sangüíneo tende a se tornar mais básico (ou alcalino)(35-37).

Se o pH está abaixo do normal (acidose), o centro respiratório é excitado, aumentando a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios. O aumento da ventilação pulmonar determina eliminação de maior quantidade de  $\text{CO}_2$ , o que eleva o pH do plasma ao seu valor normal(35-37).

Caso o pH do plasma esteja acima do normal (alcalose), o centro respiratório é deprimido, diminuindo a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios. Com a diminuição na ventilação pulmonar, há retenção de  $\text{CO}_2$  e maior produção de íons  $\text{H}^+$ , o que determina queda no pH plasmático até seus valores normais(35-37).

A ansiedade e os estados ansiosos promovem liberação de adrenalina que, freqüentemente levam também à hiperventilação, algumas vezes de tal intensidade que o indivíduo torna seus líquidos orgânicos alcalóticos (básicos), eliminando grande quantidade de dióxido de carbono, precipitando, assim, contrações dos músculos de todo o corpo(35-37).

Se a concentração de gás carbônico cair a valores muito baixos, outras conseqüências extremamente danosas podem ocorrer, como o desenvolvimento

[Digite texto]

de um quadro de alcalose que pode levar a uma irritabilidade do sistema nervoso, resultando, algumas vezes, em tetania (contrações musculares involuntárias por todo o corpo) ou mesmo convulsões epiléticas(35-37).

Existem algumas ocasiões em que a concentração de oxigênio nos alvéolos cai a valores muito baixos. Isso ocorre especialmente quando se sobe a lugares muito altos, onde a pressão de oxigênio é muito baixa ou quando uma pessoa contrai pneumonia ou alguma outra doença que reduza o oxigênio nos alvéolos. Sob tais condições, quimiorreceptores localizados nas artérias carótida (do pescoço) e aorta são estimulados e enviam sinais pelos nervos vago e glossofaríngeo, estimulando os centros respiratórios, no sentido de aumentar a ventilação pulmonar (35-37).

O controle voluntário ou comportamental da ventilação reside no córtex cerebral e em outras regiões. O padrão de ventilação pode ser alterado voluntariamente durante a fonação, o canto ou quando um indivíduo quer aumentar ou interromper sua ventilação por um determinado tempo (35-37).

Os estímulos nervosos relacionados com a emoção (choro, riso, soluços), com o sistema nervoso autônomo (tremor, regulação térmica, vômito), com o olfato, com a mastigação e com a deglutição podem sobrepujar o controle automático da ventilação, que corresponde principalmente aos estímulos químicos (35-37).

As vias que conduzem os impulsos do córtex para os motoneurônios que inervam os músculos respiratórios são diferentes das vias relacionadas à respiração automática. Os axônios que emergem do GRD, do GRV e do córtex descem pela substância branca da medula até formarem sinapses com os motoneurônios(35- 37).

## 2.7– Estresse e sua resposta simpática.

Além da função respiratória, as funções do sistema nervoso autônomo poderiam ser afetadas por estimulação inadvertida de neurônios do tronco cerebral. Esses efeitos seriam distintos do estresse natural de participação numa pesquisa de estimulação elétrica cerebral.

Nos trabalhos que abordam a segurança da ETCC tem sido feita a medida de marcadores de estresse (3,8,16).

Raimundo et al.(8) observou, em seus estudos de aplicação de ETCC, que os valores de cortisol mudaram em indivíduos antes e após o estímulo, sendo que, antes da estimulação, os níveis de cortisol plasmático nos indivíduos avaliados estavam elevados em relação aos níveis após a estimulação; além disso, variações da pressão arterial e da temperatura da palma da mão também ocorreram, indicando aumento pressórico e vasoconstricção nos minutos que antecederam o procedimento. Como essas alterações ocorreram também no grupo controle, os efeitos não foram atribuídos à estimulação transcraniana, mas sim aos efeitos de ansiedade de participação no estudo(8).

Um dos primeiros cientistas a estudarem experimentalmente o estresse , chegando inclusive a demonstrar a sua ligação com o enfraquecimento do sistema imunológico, foi Louis Pasteur (1822-1895). Em estudo pioneiro, no final do século 19, ele observou que galinhas expostas a condições estressantes eram mais suscetíveis a infecções bacterianas que galinhas não estressadas. Desde então, o estresse é tido como um fator de risco para inúmeras patologias que afligem as sociedades humanas, como patologias cardiovasculares (arteriosclerose, derrame), metabólicas (diabetes insulino-resistente ou tipo 2), gastrointestinais (úlceras, colite), distúrbios do crescimento (nanismo psicogênico, aumento do risco de osteoporose), reprodutivas (impotência, amenorréia, aborto espontâneo), infecciosas (herpes labial, gripes e resfriados), reumáticas (lupus, artrite reumatóide), câncer e depressão(37-40).

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o estresse afeta mais de 90% da população mundial e é considerado uma epidemia global.

[Digite texto]

Na verdade, sequer é uma doença em si: é uma forma de adaptação e proteção do corpo contra agentes externos ou internos(37-40).

Fatores estressores de origem sensorial ou física envolvem um contato direto com o organismo. Estes fatores estão relacionados com a mudança do estado de repouso para o exercício e mudanças na intensidade do exercício, tais como, subir escadas, correr uma maratona, sofrer mudanças de temperatura (calor ou frio em excesso). Já o estresse psicológico acontece quando o sistema nervoso central é ativado através de mecanismos puramente cognitivos ou de ansiedade, como brigar com o cônjuge, falar em público ou vivenciar luto(37-40).

Outro fator estressor está relacionado às infecções. Vírus, bactérias, fungos ou parasitas que infectam o ser humano induzem a liberação de citocinas (proteínas com ação regulatória) pelos macrófagos e glóbulos brancos especializados na destruição, por fagocitose, de qualquer invasor do organismo. As citocinas, por sua vez, ativam um importante mecanismo endócrino de controle do sistema imunológico (37-40).

Quando nosso cérebro, independente de nossa vontade, interpreta alguma situação como ameaçadora (estressante), todo o nosso organismo passa a desenvolver uma série de alterações denominadas, em seu conjunto, de Síndrome Geral de Adaptação ao Estresse. Na primeira etapa dessa situação ocorre uma Reação de Alarme, onde todas as respostas corporais entram em estado de prontidão geral ou seja, todo o organismo é mobilizado sem envolvimento específico ou exclusivo de algum órgão em particular. É um estado de alerta geral, tal como se fosse um susto (37-40).

A Reação de Alarme subdivide-se em dois estados, a fase de choque e a fase de contra-choque. As alterações fisiológicas na fase de choque, momento onde o indivíduo experimenta o estímulo estressor, são muito exuberantes. Durante a Reação de Alarme, o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) participa ativamente do conjunto das alterações fisiológicas (37-40).

Durante o momento em que está havendo estimulação estressante aguda (Fase de Choque da Reação de Alarme), o hipotálamo promove a liberação de corticotrofina o qual, por sua vez, estimula a hipófise a liberar um outro hormônio, o ACTH, este ganhando a corrente sanguínea e estimulando as glândulas supra-

renais para a secreção de corticóides. O ACTH estimula as glândulas supra-renais a secretarem corticóides e adrenalina (catecolamina). As glândulas adrenais passam então a produzir e liberar os hormônios do estresse (adrenalina e cortisol), que aceleram os batimentos cardíacos, aumentam a pressão arterial, dilatam as pupilas, aumentam a sudorese e os níveis de açúcar no sangue, reduzem a digestão (e ainda o crescimento e o interesse pelo sexo), contraem o baço (que expulsa mais hemácias para a circulação sanguínea, o que amplia a oxigenação dos tecidos) e causam imunodepressão (redução das defesas do organismo). A função dessa resposta fisiológica é preparar o organismo para a ação, que pode ser de “luta” ou “fuga” (37-40).

O estresse pode provocar também mudança nos receptores pós-sinápticos normais de GABA (principal neurotransmissor inibidor do SNC), levando a superestimulação de neurônios e resultando em irritabilidade do sistema límbico. A presença de GABA diminui a excitabilidade elétrica dos neurônios ao permitir um fluxo maior de íons cloro. A perda de uma das sub-unidades-chave do receptor GABA prejudica sua capacidade de moderar a atividade neuronal(37-39).

## 2.8– Ansiedade e sua resposta simpática

A ansiedade seria uma atitude normal e global do organismo, portanto fisiológica, responsável pela sua adaptação a alguma situação nova e atual. O simples ato de despertarmos e nos levantarmos pela manhã, exige de nosso organismo um pequeno grau de ansiedade necessário para nos adaptarmos à nova situação; antes dormindo, depois acordado e, agora, levantado. Essa (pequena) ansiedade é então normal e necessária (37-40).

Em outras situações do cotidiano, necessitamos de um grau de ansiedade maior. Vejamos, por exemplo, as mudanças acontecidas em nosso desempenho físico, quando um cachorro feroz tenta nos atacar, quando fugimos de um incêndio, quando passamos apuros no trânsito, quando tentam nos agredir e assim por diante. Diante de situações novas, às vezes perigosas, nossa competência física pode ter um desempenho extraordinário, pode fazer coisas que normalmente não seríamos capazes de fazer em situações mais calmas. Se não existisse esse mecanismo que nos coloca em posição de alerta ou alarme, que é a ansiedade, talvez nossa espécie nem teria sobrevivido às adversidades encontradas pelos nossos ancestrais( 37-40).

Entretanto, embora a ansiedade favoreça a resposta e a adaptação do indivíduo às circunstâncias, ela o faz somente até certo ponto, até o ponto onde nosso organismo atinja um máximo de eficiência. A partir desse ponto máximo de adaptação, a ansiedade, ao invés de contribuir, promoverá exatamente o contrário, ou seja, poderá resultar na falência da capacidade adaptativa. A partir desse ponto crítico, a ansiedade será tanta que não mais favorecerá a adaptação, promovendo então o esgotamento da capacidade adaptativa(37-40).

Tanto o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) como o eixo simpático-adrenal são ativados pela ansiedade antecipatória. Na ansiedade aguda, a ativação do eixo HPA é adaptativa, já que, entre outras coisas, os corticóides parecem reduzir o medo percebido, prejudicando a recuperação da memória de informações que eliciam emoção. Na ansiedade crônica, no entanto, a ativação de longo prazo do eixo HPA pode se tornar prejudicial, já que os corticóides dificultam os mecanismos de resiliência no hipocampo (37-40).

[Digite texto]

De acordo como Deakin e Graeff(40), um importante mecanismo para lidar com o estresse crônico é o desenvolvimento gradual de uma desconexão, como no esquecimento, entre o estressor e suas conseqüências comportamentais, o que permite que a pessoa funcione normalmente, apesar da presença de eventos irritativos dos quais não se pode fugir ou evitar. Da mesma forma que ocorre com a memória, acredita-se que o hipocampo cumpra um papel crítico no desenvolvimento da resiliência. A falha deste mecanismo levaria à depressão (37-40).

Evidências pré-clínicas demonstraram que os receptores de 5-HT no hipocampo facilitam o desenvolvimento da tolerância ao estresse crônico. Os corticóides diminuem a sensibilidade dos receptores de 5-HT no hipocampo, prejudicando o mecanismo de lidar com o estresse. No mesmo sentido, no transtorno depressivo maior, a regulação do feedback do nível do cortisol sanguíneo é prejudicada, resultando em altos níveis de cortisol circulante. Isso levaria à dessensibilização dos receptores de 5-HT no hipocampo, perpetuando a condição clínica. Um mecanismo-chave de ação dos agentes antidepressivos é o de melhorar a eficácia da neurotransmissão de 5-HT, o que ocorre após o tratamento crônico. No hipocampo, isso restauraria a capacidade de tolerar o estresse crônico(37-40).

### 3.0 – Espirometria

A medição do oxigênio e do conteúdo de dióxido de carbono do ar expirado durante o exercício é fundamental para a avaliação da função cardiovascular e previsão de gasto de energia. Em nosso estudo, avaliamos possíveis alterações no ar expirado após a ETCC, sem exercício concomitante.

A troca de oxigênio ( $VO_2$ ) é uma das medidas mais fundamentais e amplamente reconhecida de consumo de energia, conforme definido por dois componentes principais: o fornecimento de oxigênio para o músculo esquelético e da capacidade do músculo de extrair e utilizar o oxigênio. Em indivíduos saudáveis, a maioria das atividades exige apenas uma fração da capacidade de trabalho máxima, avaliada pelo  $VO_2$  máximo ( $VO_2$  máx). No entanto, em indivíduos com comprometimento respiratório decorrente de doenças do sistema pulmonar, pode ocorrer uma diminuição substancial do  $VO_2$  Max., sendo que, o consumo de oxigênio necessário para executar atividades da vida diária pode representar uma maior porcentagem de  $VO_2$  Max, e, assim, pode, teoricamente, ser um fator limitante para a independência. Indivíduos que enfrentam esses desafios podem mostrar maior fadiga e resistência reduzida (35, 41,42).

Por décadas, o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2MÁX}$ ) vem sendo considerado uma das principais variáveis preditoras da aptidão aeróbia, além de ser utilizado como indicador de possíveis comprometimentos do sistema cardiovascular de um indivíduo ativo ou sedentário. O  $VO_{2MÁX}$  pode ser determinado diretamente por meio de testes ergoespirométricos ou estimado por testes indiretos. A intensidade do treinamento baseada no percentual do  $VO_{2MÁX}$  e/ou percentual da frequência cardíaca máxima ( $FC_{MÁX}$ ) alcançados em testes máximos é uma forma tradicionalmente utilizada por academias e clubes de todo o Brasil. Recentes avanços tecnológicos têm resultado no desenvolvimento de sistemas metabólicos leves e portáteis. O K4 Cosmed b2 (Cosmed, Itália) é um sistema de tele-métrica portátil que mede as concentrações da Fração de Oxigênio Expirada ( $FEO_2$ ) e dióxido de carbono ( $FECO_2$ ) em uma excursão respiratória. O analisador K4b2 Cosmed tem sido descrito em detalhe noutro local (10). O K4b2 faz a análise da respiração através de uma máscara de borracha e de uma turbina de coleta de gás,

[Digite texto]

protegido por um capacete de malha. A máscara está disponível em tamanhos diferentes e o capacete é ajustável para garantir um bom ajuste. O sistema é portátil e usado pelos participantes, usando sistema de fixação com ajuste. O peso do sistema é de aproximadamente 3 kg. O consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e o volume de dióxido de carbono produzido ( $VCO_2$ ) é calculado pelo microprocessador do aparelho usando a transformação Haldane (tendência do dióxido de carbono de deixar o sangue conforme aumenta a saturação da hemoglobina pelo oxigênio) . Este sistema permite a medição contínua do consumo de oxigênio e o gasto energético da atividade física no campo ou área esportiva, ultrapassando assim as limitações do ambiente de laboratório ( 41,42).

Com base nos estudos de captação e análise de gases por sistema de espirometria, o K4b2 da Cosmed demonstrou nas pesquisas em que foi utilizado, um nível de confiabilidade e precisão semelhante a outros aparelhos de avaliação espirométrica, o que valida o K4b2 da Cosmed como instrumento para pesquisa, sendo amplamente utilizado, principalmente por ser portátil, em pesquisas no ambiente esportivo(41, 42).

#### 4.0 – Controle da pressão arterial

A pressão arterial poderia ser afetada pela ETCC, caso esta resultasse em ativação de neurônios subcorticais, por exemplo, a nível hipotalâmico(16).

As evidências sobre a participação do sistema nervoso simpático (SNS) no controle das funções cardiovasculares e metabólicas normais e seu papel na gênese e manutenção de várias doenças são amplas. A importância da compreensão do funcionamento do SNS e dos sistemas a ele relacionados é indispensável não somente para elucidar a fisiopatologia de várias doenças, mas também para entender como drogas que agem no sistema simpático interferem na evolução das doenças, alterando de forma significativa o prognóstico dos pacientes. Nesse sentido, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), condição de grande morbimortalidade cardiovascular, é um exemplo de doença na qual o SNS tem participação na evolução (gênese e manutenção da hipertensão) e na apresentação clínica (lesões nos órgãos-alvo) dos pacientes. Além disso, na terapêutica da HAS, o uso de drogas que bloqueiam a atividade simpática (central ou periférica) mostra-se extremamente benéfica, com significativa diminuição das taxas de eventos cardiovasculares em todos os grupos de pacientes hipertensos. Passados muitos anos de investigação, a origem do aumento da atividade do SNS permanece ainda obscura. Várias hipóteses tentam explicar os possíveis mecanismos que levam à hiperatividade neuroadrenérgica associada à HAS (6,8-9,14-16).

Tem-se demonstrado repetitivamente, pelo menos em modelos animais, um excessivo “drive” hipotalâmico que favorece a origem “central” da simpatoexcitação. Em humanos, mais recentemente, foi descrita uma condição patológica – denominada compressão neurovascular (CNV) – na região rostroventrolateral do bulbo (RVLM), que pode estar associada à HAS. Trabalhos(15-16) tem demonstrado que há relação entre a presença de CNV (detectada por meio da ressonância nuclear magnética) na região RVLM e a maior atividade simpática periférica, avaliada por meio da microneurografia. Outra situação relacionada à HAS e hiperatividade simpática é a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS). Vários mecanismos são sugeridos para explicar a relação entre episódios noturnos de hipóxia/hipercapnia e os aumentos sustentados da atividade do SNS nos portadores

[Digite texto]

de SAOS, especialmente as alterações no controle reflexo cardiovascular (quimiorreflexo). Como o barorreflexo representa o maior mecanismo reflexo envolvido na modulação fisiológica da atividade simpática, vários autores sugeriram a hipótese de que a redução na influência inibitória exercida pelos receptores aórticos e carotídeos (barorreflexo) sobre a atividade simpática poderia causar a hiperatividade simpática em pacientes hipertensos (9,15-17).

Em vários modelos animais de HAS demonstrou-se que o barorreflexo não é capaz de tamponar os aumentos crônicos de pressão arterial, devido principalmente ao mecanismo de adaptação ou reajuste dos pressorreceptores periféricos (9,15-17).

A adaptação dos pressorreceptores não priva o indivíduo do mecanismo de tamponamento de variações agudas, tanto nas quedas quanto nos aumentos, da pressão arterial. Entretanto, a adaptação se acompanha de queda da sensibilidade do barorreflexo, o que pode determinar uma maior labilidade da pressão arterial e mesmo aumento do tônus basal simpático (9,15-17).

Estudos em humanos apresentaram resultados conflitantes, alguns apontando para uma menor sensibilidade do barorreflexo e outros não-evidenciando essas alterações(9,15-17).

Alterações estruturais vasculares ocorrem em associação com o aumento da idade, especificamente uma diminuição na complacência vascular da aorta e dos grandes vasos. No processo de envelhecimento, aumenta a síntese do colágeno e diminui a síntese de elastina, levando ao enrijecimento dos vasos. Na HAS esse processo ocorre prematuramente. Como resultado direto das alterações mecanico-elásticas da parede dos vasos, ocorre menor distensibilidade dos pressorreceptores, levando a uma menor sensibilidade do barorreflexo e conseqüente menor atividade simpatoinibitória do barorreflexo (9,15-17).

Na HAS, graus variados de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) estão presentes. A HVE decorre da hipertrofia dos cardiomiócitos e da proliferação de colágeno (aumento da matriz extracelular). Ambos os processos contribuem para o endurecimento ventricular, menor relaxamento e a síndrome da disfunção diastólica.

[Digite texto]

O enrijecimento cardíaco atua como uma influência restritiva no reflexo desencadeado pelos receptores cardiopulmonares, diminuindo o efeito desse reflexo sobre a inibição do SNS. A menor atividade do reflexo cardiopulmonar em pacientes hipertensos foi demonstrada por vários grupos, incluindo o nosso. Portanto, as alterações estruturais dos grandes vasos e do coração na HAS colaboram para as alterações na regulação reflexa da pressão arterial e conseqüentemente para o aumento da atividade simpática (9,15-17).

A inapropriada atividade do SNS é um fator crítico na patogênese e manutenção da hipertensão arterial crônica, primária ou secundária. A atividade simpática aumentada é perpetuada pela obesidade, pela resistência à insulina, e pela adaptação e/ou menor sensibilidade do controle reflexo cardiovascular (barorreflexo) e do reflexo cardiopulmonar. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar melhor os mecanismos que levam ao aumento da atividade do SNS na HAS(9,15-17).

### **3-HIPÓTESE EXPERIMENTAL E OBJETIVO**

**Hipótese:** baseando-se no fato de que ainda são poucos os estudos em relação à segurança quanto aos efeitos agudos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o córtex humano, efeitos estes que podem levar, teoricamente, a alterações autonômicas- dadas as conexões anatômicas córtico-subcorticais\_ testamos a hipótese de que a estimulação transcraniana por corrente contínua possa provocar alterações autonômicas agudas nos padrões respiratórios, ventilatórios, e de pressão arterial detectáveis por avaliação espirométrica e registros simultâneos de dados vitais.

#### **3.2-OBJETIVO**

##### **a. ESPECÍFICO**

Avaliar os possíveis efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o sistema cárdio-respiratório, em indivíduos sadios, utilizando um método mais preciso de espirometria do que o empregado em estudos anteriores.

##### **b. SECUNDÁRIO**

Contribuir para o estabelecimento de parâmetros de segurança na aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua.

#### 4. MÉTODOS

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP\FS sob registro de projeto n 162-11.

Nosso estudo foi randomizado, *single-blind*, placebo-controlado e os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo experimental, que recebeu a ETCC e grupo controle, com estimulação placebo (*sham stimulation*), todos com a mesma quantidade de voluntários (10 sujeitos) para cada grupo. Entre os voluntários 12 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino com idade variando entre 19 e 55 anos de idade.

O protocolo de avaliação ocorreu em três momentos distintos: Fase de repouso com duração de 5 minutos, Estimulação com duração de 20 minutos e Fase de recuperação ( após terminado os 20 minutos de estimulação) com duração de 5 minutos, perfazendo um tempo total de monitoramento de 30 minutos.

Foi avaliado a frequência respiratória, consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) , produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) e pressão arterial.

O aparelho utilizado para eletroestimulação foi o NEURODYN – *Micro current Galvanic and High Frequency Therapy*, produzido pela Ibramed (Brasil) e aprovado pela ANVISA, e atende perfeitamente às necessidades do estudo (intensidade e tipo de corrente), podendo ser inclusive utilizado como recurso de tratamento por ETCC.

A estimulação com corrente direta seguiu a montagem do tipo “cefálo-cefálica”, com aplicação de eletrodo de borracha condutora de 35 mm<sup>2</sup> envolto em esponja de material sintético (fornecido pelo fabricante) embebida em solução salina de soro fisiológico estéril e fixado com elástico com velcro. O ânodo foi posicionado em F3 (sistema internacional 10-20 de EEG), correspondente ao córtex dorsolateral à esquerda. O cátodo foi posicionado na região supra-orbital esquerda.

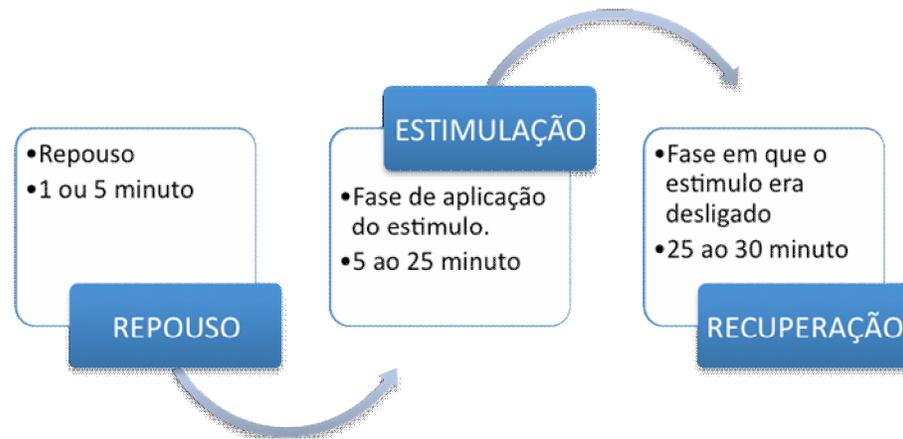
A sessão completa foi de 30 minutos sendo 20 minutos de estimulação constante para o grupo pesquisa. A estimulação do grupo *sham* (controle) também foi de 20 minutos, porém, o aparelho era desligado após 30 segundos de estimulação ativa; este procedimento levava o paciente a acreditar que a corrente estava ativa, pois ele sentia o “formigamento” normalmente presente no início das sessões, enquanto a corrente é elevada ao seu nível constante. Uma vez mantida nesse nível, a corrente, mesmo na estimulação real, não produz qualquer sensação.. O aparelho foi posicionado atrás do voluntário para impedir qualquer acompanhamento da estimulação e dos procedimentos.. Uma vez mantida nesse nível, a corrente, mesmo na estimulação real, não produz qualquer sensação.

O sujeito permaneceu sentado, com pernas e braços apoiados e a estimulação foi realizada com 2 mA em um tempo total de 30 minutos de procedimento. Após os 20 minutos a estimulação com corrente direta cortical (ou estimulação *sham*) foi interrompida, e o aparelho de corrente continua era desligado e o voluntário recebia orientações para permanecer sentado por mais 5 minutos para finalizar a coletas dos dados espirométricos.

A avaliação dos dados ventilatórios foram obtidos por meio do aparelho de ergo espirometria K4b<sup>2</sup> (Cosmed, Itália) . Para realização do teste, o ambiente era devidamente preparado . A umidade relativa do ar era informada antes do teste, assim como a calibração do equipamento realizada de acordo com os padrões exigidos pelos fabricantes.(44, 45). O ar expirado foi coletado respiração a respiração por meio de uma máscara de silicone de vários tamanhos acoplada ao medidor de fluxo tipo turbina e fixada por capacete de malha permitindo ajuste adequado ao rosto do sujeito. Após o voluntário estar devidamente conectado a sessão era iniciada e os dados eram coletados e transmitidos instantaneamente para registro, acompanhamento e posteriormente salvando os dados em notebook do próprio laboratório.

O sujeito permaneceu por um período de 5 minutos ligados ao K4b<sup>2</sup> (Repouso) para adaptação e detecção de qualquer alteração no sistema; somente após este período teve início o tempo de 20 minutos de ETCC

(Estimulação). Completados os vinte minutos de estimulação, o paciente permaneceu mais 5 minutos em avaliação conectado ao K4b<sup>2</sup> (Recuperação). Após este período o paciente foi liberado conforme gráfico demonstrativo da sessão.



A avaliação dos dados sobre a pressão arterial foram colhidos por aparelho digital da marca G-TECH, fabricado pela *SMART SENSE TECHNOLOGY*, e importado pela *ACCUMED*, sendo o produto registrado na ANVISA com o nº 80275310009, avaliado e liberado pelo INMETRO com selo de garantia. O membro superior esquerdo foi utilizado para coleta dos dados, sendo o aparelho posicionado no pulso esquerdo do voluntário.

Os dados relativos a pressão arterial foram coletados em 3(três ) momentos no protocolo de pesquisa. Na fase de repouso compreendido entre os 5 minutos que antecede a estimulação, a pressão arterial foi medida no primeiro minuto e no 3 minuto. Na fase de estimulação a pressão arterial foi medida de 5 em 5 minutos, começando no 5 minuto total da sessão e terminando no 25 minuto total da sessão(compreendendo o tempo de 5 repouso e 20 de estimulação). Na fase de recuperação compreendido nos 5 minutos posteriores ao final da estimulação, a pressão arterial foi medida no 28 minuto e no 30 minuto total da sessão, conforme tabela abaixo.

**Tabela 1-** Medidas da pressão arterial

MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL NO MINUTOS AVALIADOS		
REPOUSO	ESTIMULAÇÃO	RECUPERAÇÃO
1-3	5-10-15-20	28-30

### Análise estatística

Os dados individuais foram organizados em um banco de dados utilizando o software Excel® 2010 para Windows®. Todas as análises foram feitas utilizando o pacote estatístico SPSS® 20.

As comparações de médias entre dois grupos foram realizadas mediante o teste t de Student para amostras independentes.

As análises das variáveis de espirometria foram feitas utilizando um modelo de ANOVA de desenho misto 2 x 3 com os fatores Grupo (dois níveis, fator entre sujeitos) e Tempo (três níveis, medida repetida). Os procedimentos de comparações múltiplas foram feitos aplicando o método de Bonferroni para o ajuste do nível de significância estatística.

Todos os testes foram bi-caudais e o nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## 5- RESULTADOS

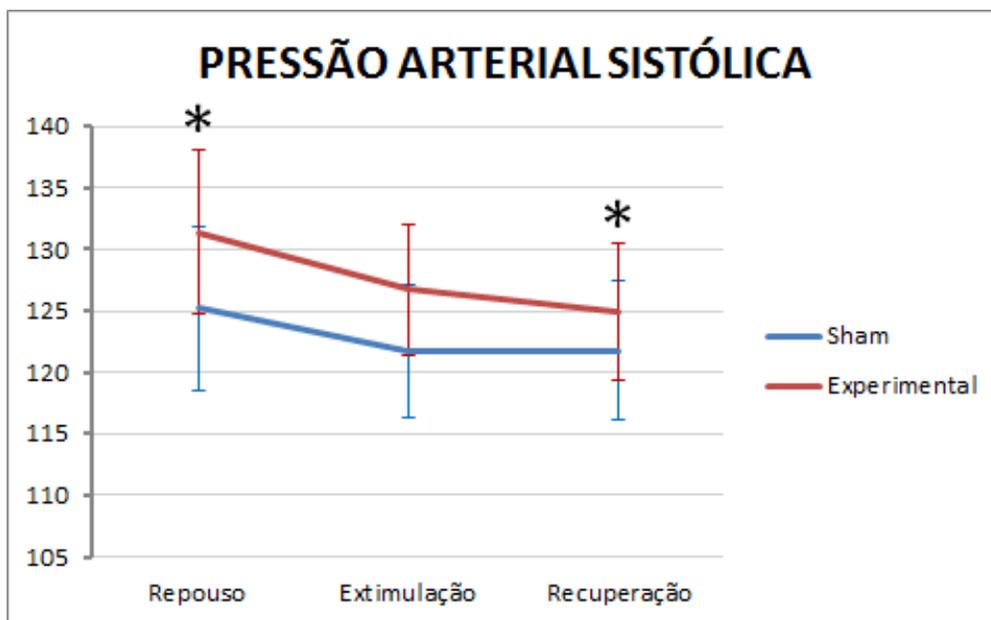
Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas médias das variáveis Altura, Peso e IMC ( $p > 0,257$  em todos os casos).

**Tabela 2.** Resultado Média  $\pm$  SEM de medidas fisiológicas de cada grupo em cada fase do estudo

Variáveis		Grupo	
		Sham	Experimental
<b>Frequência Respiratória</b>			
	Inicial	16,2 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 1,1
	Estimulação	16,4 $\pm$ 1,2	15,5 $\pm$ 1,2
	Recuperação	16,6 $\pm$ 1,2	15,5 $\pm$ 1,2
<b>Pressão arterial Sistólica</b>			
	Inicial	125,2 $\pm$ 6,7	131,4 $\pm$ 6,7
	Estimulação	121,7 $\pm$ 5,4	126,7 $\pm$ 5,4
	Recuperação	121,8 $\pm$ 5,6	124,9 $\pm$ 5,6
<b>Pressão arterial Diastólica</b>			
	Inicial	78,5 $\pm$ 3,8	82,5 $\pm$ 3,8
	Estimulação	75,7 $\pm$ 3,9	80,8 $\pm$ 3,9
	Recuperação	75,5 $\pm$ 3,9	81,2 $\pm$ 3,9
<b>VO<sub>2</sub></b>			
	Inicial	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3
	Estimulação	3,1 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3
	Recuperação	3 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3
<b>VCO<sub>2</sub></b>			
	Inicial	3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3
	Estimulação	2,8 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3
	Recuperação	2,7 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,3

[Digite texto]

Houve um efeito estatisticamente significativo do fator Tempo sobre a média de pressão arterial sistólica ( $F_{2, 36}=5,559$ ,  $p=0,009$ ). O procedimento de comparações múltiplas mostrou que houve diferença entre a média durante o Repouso e durante a Recuperação (diferença média=4,95 mmHg;  $p=0,026$ ). Não houve efeito significativo do fator Grupo ( $F_{1, 28}=0,342$ ,  $p=0,566$ ), nem da interação entre os fatores Grupo  $\times$  Tempo ( $F_{2, 36}=0,485$ ,  $p=0,608$ ) conforme pode ser visto no gráfico 1.



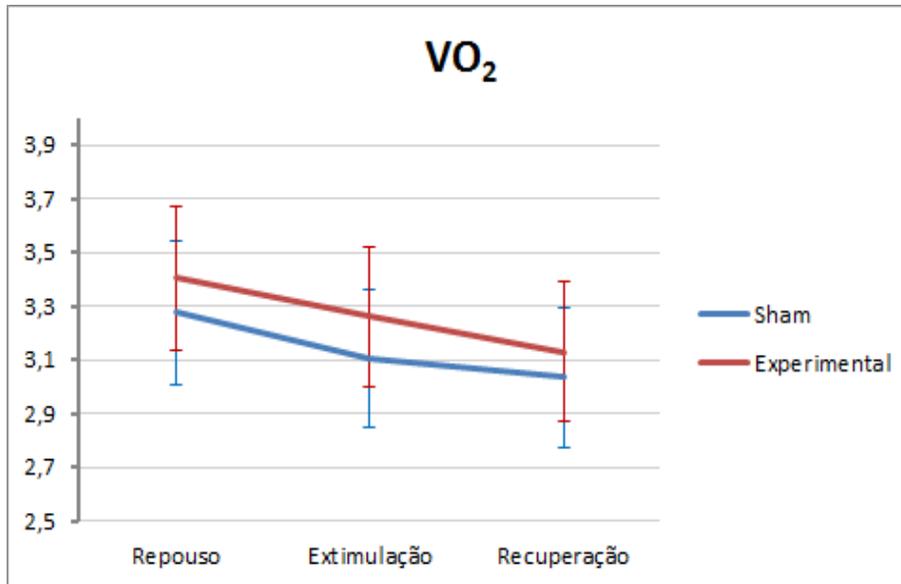
**Gráfico 1 – Variação da pressão arterial nas fases de repouso , estimulação e recuperação**

Para a variável pressão arterial diastólica não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos dos fatores ( $F < 2,161$ ,  $p > 0,145$  em todos os casos).

Não foram encontrados efeitos significativos de nenhum dos fatores sobre a média de Frequência Respiratória ( $F < 2,334$ ,  $p > 0,130$  em todos os casos).

No caso da variável  $VO_2$ , não houve efeito estatisticamente significativo do fator Grupo ( $F_{1, 18}=0,125$ ,  $p=0,728$ ). Por outro lado, houve efeito significativo do fator Tempo ( $F_{2, 36}=5,461$ ,  $p=0,022$ ). Porém, no procedimento de comparações múltiplas (Bonferroni) só foi possível demonstrar uma significância estatística marginal entre as médias do Repouso e a Recuperação (Repouso  $>$  Recuperação, diferença média=0,258,  $p=0,062$ ). Não houve interação significativa entre os dois fatores ( $F_{2, 36}=0,076$ ,  $p=0,840$ ), conforme gráfico 2.

[Digite texto]



**Gráfico 2 – Variação do consumo de oxigênio( $VO_2$ ) nas fases de repouso, estimulação e recuperação**

Da mesma forma, no caso da variável  $VCO_2$ , não houve efeito significativo do fator Grupo ( $F_{1, 28}=0,675$ ,  $p=0,422$ ). No entanto, o fator Tempo exerceu também efeito estatisticamente significativo sobre a média de  $VCO_2$  ( $F_{2, 36}=15,190$ ,  $p=0,001$ ). O procedimento de comparações múltiplas demonstrou que houve uma redução gradativa conforme passava o tempo de registro (Recuperação > Estimulação > Repouso,  $p<0,042$  em todos os casos) sem levar em consideração o Grupo ao qual os participantes pertenciam. A diferença média entre Repouso e Estimulação foi 0,256, e entre Estimulação e Recuperação foi 0,137. Não foi possível demonstrar efeito significativo da interação entre Grupo x Tempo ( $F_{2, 36}=0,666$ ,  $p=0,445$ ). Vide gráfico 3.

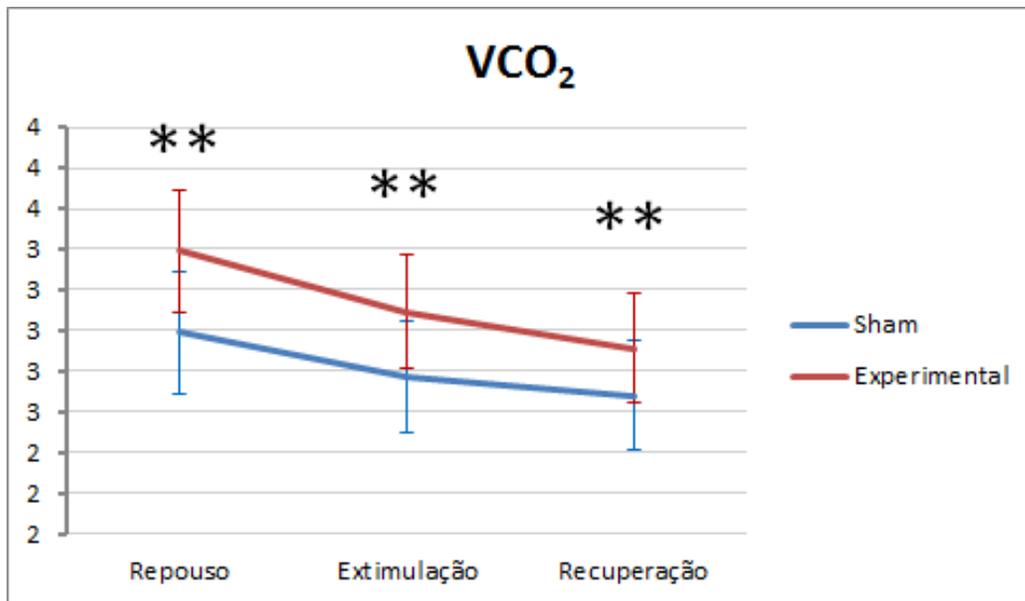


Gráfico 3 – Variação da Vco2 nas fases de repouso, estimulação e recuperação

[Digite texto]

## 6 - DISCUSSÃO

Estes resultados reforçam os dados obtidos por Raimundo(8) e Cogiமானian(17) que apresentaram uma correlação das alterações da pressão arterial com efeitos da ansiedade utilizando marcadores endócrinos. Montenegro(9) encontrou um efeito autonômico de aumento do tônus parassimpático em atletas, que não se verificou com não-atletas. Nossa amostra não incluiu atletas, e nossos resultados foram superponíveis, portanto, aos desses autores.

Para Montenegro et al(9) os indivíduos com atividade física regular tem menor ativação simpática em repouso, o que provoca uma redução da frequência cardíaca. Esta ativação vagal seria o fator de susceptibilidade autonômica à ETCC em atletas. Para Cogiமானian et al.(17) o controle neural do sistema cardiovascular, apesar de complexo (por envolver estruturas em níveis diferentes) tem influência de áreas corticais, tais como o córtex sensório-motor, o córtex pré-frontal e o córtex insular.

Em nosso estudo, entretanto, com aplicação na região dorsolateral pré-frontal esquerda, os resultados demonstram ausência de efeitos autonômicos atribuíveis ao procedimento real de ETCC.

Como nossos estudos não apontaram resultado significativo de frequência respiratória, entramos em concordância com os estudos de Vandermeer(6) e Raimundo(8) que não descreveram efeitos significativos da ETCC sobre o padrão respiratório, os padrões ventilatórios observados em nossa pesquisa não apresentaram modificações significativas que pudessem caracterizar um grupo (experimental ou *sham*), mas sim, alterações em relação ao tempo. Novamente, o estresse de participação na pesquisa pode explicar as alterações encontradas, principalmente no início de cada experimento.

A perturbação funcional do centro respiratório (bulbo e ponte) pela ETCC parece pouco provável, como já indicado em trabalhos anteriores(6, 8). Pelos resultados obtidos nos estudos anteriores e em nossa pesquisa, podemos observar que o centro pneumotáxico necessita de outras conexões, além da cortical, para que haja uma interferência significativa nos padrões de frequência respiratória, sendo a ETCC portanto um recurso que pode ser utilizado por pacientes sem alteração respiratória, como foi o caso dos nossos voluntários. Faz-se necessária

[Digite texto]

cautela, entretanto, durante a ETCC de grupos de risco, principalmente naqueles pacientes que apresentem alterações em relação ao sistema de ativação e desativação do centro pneumotáxico, como os casos de Apnéia Paroxística Noturna.

O estabelecimento da recomendação de energia para que um indivíduo consiga manter balanço energético neutro e estado nutricional adequado depende da necessidade de energia. Para tal, faz-se necessário o conhecimento do gasto energético desse indivíduo, já que o equilíbrio entre o consumo e o gasto de energia caracteriza o balanço energético, que pode ser neutro, positivo ou negativo(35).

A taxa de metabolismo basal é o principal contribuinte do gasto energético total e corresponde ao dispêndio de energia para a manutenção dos processos corporais vitais como respiração, circulação e outras reações bioquímicas envolvidas na manutenção do metabolismo (35).

O consumo de oxigênio, normalmente alterado durante o exercício ou em alterações patológicas do sistema respiratório, em alterações metabólicas, ou na doença renal, por exemplo,, não se alterou de modo significativo em nossa pesquisa, existindo apenas uma correlação destes valores com o nível de ansiedade, conforme demonstrado no trabalho de Raimundo (8) onde o nível de cortisol antes da estimulação foi maior que depois da estimulação; como esta relação também estava presente no grupo *sham*, este resultado não pode ser atribuído aos possíveis efeitos da ETCC. A ansiedade, normalmente presente neste tipo de estudo, vai precipitar o estado de alerta, com alterações neuro-endócrinas que podem aumentar o consumo de oxigênio. Como resultado importante, a ETCC com a montagem dorsolateral pré frontal esquerda não provocou nenhuma resposta química, dos barorreceptores ou resposta de broncoconstrição que possa alterar os padrões ventilatórios ao ponto de ser relatado pelo paciente ou detectado pela avaliação espirométrica. Vide gráfico 2.

O equivalente ventilatório de gás carbônico, que expressa o quanto é ventilado para eliminar uma dada quantidade de gás carbônico produzido (VE/VCO<sub>2</sub>), é uma das variáveis valorizadas na avaliação da eficiência ventilatória no teste de exercício cárdio-pulmonar TECP e, conseqüentemente, do prognóstico da

[Digite texto]

doença básica, particularmente nas doenças pulmonares e na Insuficiência Cardíaca Congestiva. Vários mecanismos fisiopatológicos estão associados ao aumento do equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) e do  $VE/VCO_2$  na ICC, como expressão maior de gravidade e ineficiência ventilatória quando em exercício, podendo ocorrer em disfunção endotelial, aumento do espaço morto, inadequada ventilação/perfusão, aumento da modulação simpática, ineficiência ventilatória. Pacientes com essas alterações devem ser cuidadosamente avaliados quanto à relação risco-benefício de um possível tratamento com ETCC.

Podemos, portanto, afirmar que a ETCC não provocou nenhuma disfunção de base ventilatória ou do sistema de regulação da pressão arterial, assim como qualquer efeito autonômico deletério, sendo segura para aplicação clínica. Ressalvamos, entretanto, que não estudamos pacientes pneumopatas. O uso da ETCC nestes últimos deve aguardar mais estudos que incluam pacientes com disfunções ventilatórias pré-existentes.

## 7 - CONCLUSÃO

Com grande utilização em pesquisas sobre depressão, memória e doenças neuropsiquiátricas em geral, a montagem dos eletrodos de ETCC na posição dorsolateral pré-frontal não induziu nenhuma alteração nos padrões respiratórios e de pressão arterial avaliados. Nossos resultados reafirmam a segurança da aplicação da ETCC nesta montagem céfalo-cefálica em indivíduos sedentários, sem pneumopatia pré-existente.

## 8- REFERÊNCIAS

1. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011 Sep 1;58(1):26-33.
2. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*. 2009 Sep 1;66(5):503-8.
3. Fregni F, Liebetanz D, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Santos AA, Nitsche MA, et al. Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol*. 2007 Mar;204(1):462-6.
4. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):188-91.
5. Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain*. 2008 Jan;24(1):56-63.
6. Vandermeeren Y, Jamart J, Ossemann M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci*. 2010;11:38.
7. Utz KS, Dimova V, Oppenlander K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*. 2010 Aug;48(10):2789-810.
8. Raimundo RJ, Uribe CE, Brasil-Neto JP. Lack of clinically detectable acute changes on autonomic or thermoregulatory functions in healthy subjects after transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2012 Jul;5(3):196-200.
9. Montenegro RA, Farinatti Pde T, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett*. 2011 Jun 15;497(1):32-6.

10. Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, Treede RD, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol*. 2010 Jun
11. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010 May;39(5):890-903.
12. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*. 2009 Apr;6(2):244-50.
13. Plewnia C. Brain Stimulation: New Vistas for the Exploration and Treatment of Tinnitus. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Jul 8.
14. Penolazzi B, Di Domenico A, Marzoli D, Mammarella N, Fairfield B, Franciotti R, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on episodic memory related to emotional visual stimuli. *PLoS One*. 2010;5(5):e10623.
15. Guimaraes GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Jul;91(1):39-48.
16. Guimaraes GV, Belli JF, Bacal F, Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Feb;96(2):161-7.
17. Cogiamanian F, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F, Ciocca M, Priori A. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2010 Feb;74(2):332-6.
18. Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A, et al. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods*. 2010 Jul 15;190(2):188-97.
19. Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009 Jun;120(6):1033-4.
20. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD008208.

21. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, Mordillo-Mateos L, Aguilar J, Onaral B, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*. 2010 Feb 1;49(3):2304-10.
22. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Nov 1;249(1):31-8.
23. Parent A. Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci*. 2004 Nov;31(4):576-84.
24. Sabbatini RME. A história da estimulação elétrica cerebral 2004.
25. Thibaut A, Chatelle C, Gosseries O, Laureys S, Bruno MA. [Transcranial direct current stimulation: A new tool for neurostimulation.]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Sep 6.
26. Berlim M, Neto V, Turecki G. Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior? *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31 (1):S34-8.
27. BRASIL NETO J. Plasticidade do córtex cerebral humano revelada por estimulação magnética transcraniana. *Rev psiquiatr clín*. 2004. 216-20.
28. Cogiamanian F, Ardolino G, Vergari M, Ferrucci R, Ciocca M, Scelzo E, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation. *Front Psychiatry*. 2012;3:63.
29. Paulus W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:249-54.
30. Boggio PS, Valasek CA, Campanha C, Giglio AC, Baptista NI, Lapenta OM, et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2011 Oct;21(5):703-16.
31. Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1124-30.
32. Boggio PS, Rocha RR, da Silva MT, Fregni F. Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neurosci Lett*. 2008 Dec 12;447(2-3):101-5.
33. Cohen Kadosh R, Levy N, O'Shea J, Shea N, Savulescu J. The neuroethics of non-invasive brain stimulation. *Curr Biol*. 2012 Feb 21;22(4):R108-11.

[Digite texto]

34. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Oct;21(10):1693-702.
35. Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 11 ed. Guanabara, editor. São paulo2010.
36. Silverthorn, D U . *Fisiologia Humana , uma abordagem integrada*,ed.Artmed, 5<sup>a</sup> ed., 2010.
37. Breskovic T, Valic Z, Lipp A, Heusser K, Ivancev V, Tank J, et al. Peripheral chemoreflex regulation of sympathetic vasomotor tone in apnea divers. *Clin Auton Res*. 2010 Apr;20(2):57-63.
38. Johnson PL, Molosh A, Fitz SD, Truitt WA, Shekhar A. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Prog Brain Res*. 2012;198:133-61.
39. Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 2009 Sep-Oct;24(5):293-316.
40. Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007:53-6.
41. Jennifer A. Schrack EMS, Luigi Ferrucci. Comparison of the Cosmed K42 Portable Metabolic System in Measuring Steady-State Walking Energy Expenditure. *PLoS One*. 2010;5(2):1-5.
42. Hugh C Pinnington PW, Janice Tay, Danny Green ,Brian Dawson The Level of Accuracy and Agreement in Measures of FsO2, FBCO2 and Vs Between the Cosmed K4b 2 Portable, Respiratory Gas Analysis System and a Metabolic Cart. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2001;4(3):324-35.
43. Brunoni AR, Zanao TA, Ferrucci R, Priori A, Valiengo L, de Oliveira JF, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. Bifrontal tDCS prevents implicit learning acquisition in antidepressant-free patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 27