

RONNEY JORGE DE SOUZA RAIMUNDO

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM INDIVÍDUOS  
SADIOS: UM ESTUDO RANDOMIZADO, PLACEBO CONTROLADO.

Brasília 2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RONNEY JORGE DE SOUZA RAIMUNDO

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM INDIVÍDUOS  
SADIOS: UM ESTUDO RANDOMIZADO, PLACEBO CONTROLADO

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde, da Universidade de Brasília,  
como requisito parcial para obtenção do  
grau de Doutor em Ciências da Saúde.

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOAQUIM PEREIRA BRASIL NETO

Brasília – DF

2011

*Dedico este trabalho aos meus filhos, Vitor e Caio os quais me dedico de forma incondicional e de onde retiro forças para superar toda dificuldade. A Deus nosso criador pelas maravilhas que me proporciona, como a família que tenho.*

## **AGRADECIMENTOS**

"Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas, nos auxiliam muito".

Agradeço a toda minha família, aos meus pais e esposa que me acompanham e incentivam sempre, formando o pilar que me sustenta tanto no amor quanto na fé.

Um agradecimento especial ao meu orientador Dr. Joaquim Brasil, exemplo de profissional, que sempre acreditou em meu trabalho e demonstrou uma capacidade para orientar e educar só visto em grandes mestres.

Agradeço ao pesquisador Carlos Uribe pela valiosa contribuição na pesquisa, aos colegas de trabalho em especial ao Dr. Demostenes Moreira que esteve ao meu lado em todo este processo.

*“Se não podemos mudar  
nosso começo, qualquer um  
pode começar agora e fazer  
um novo fim.”*

*(Chico Xavier)*

## RESUMO

**Introdução:** Recentemente, vários relatos têm destacado o potencial terapêutico da estimulação transcraniana por corrente magnética como forma de induzir a modulação da excitabilidade cortical em pacientes neurológicos e psiquiátricos. Isto levou a um renovado interesse na estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que é um meio simples e barato de induzir alterações corticais neuromoduladoras. No entanto, estudos de segurança em ETCC realizados até agora têm se concentrado principalmente em locais de potenciais danos ao couro cabeludo e no tecido cerebral subjacente. Nosso objetivo, portanto, foi estudar possíveis efeitos colaterais autonômicos clinicamente significativos deste método.

**Métodos:** Cinquenta pacientes saudáveis, 18 homens e 32 mulheres, participaram do estudo. Os sujeitos foram aleatoriamente designados para receber a ETCC real ou simulada, e todos foram submetidos a uma sessão única de 20 minutos. O ânodo foi colocado sobre a posição C3 do sistema internacional 10-20 e o catodo sobre a região supra-orbitária direita. Um estimulador de corrente contínua comercial e disponível no mercado foi utilizado para aplicar um 1 mA de corrente por 20 minutos. A pressão arterial, temperatura timpânica e temperatura da pele da mão, bem como frequência cardíaca, foram avaliados cinco minutos antes e cinco minutos após as sessões experimentais em todas as sessões. Frequência respiratória foi registrada em intervalos de 5 minutos durante toda a sessão e cinco minutos depois. Em 10 indivíduos (5 dos quais no grupo "sham") amostras de sangue foram obtidas antes e após as sessões experimentais para avaliação das concentrações de cortisol plasmático.

**Resultados:** os indivíduos de ambos os grupos experimentais e controle não relataram nenhum efeito indesejável subjetivo durante ou após o procedimento. Da mesma forma, a maioria dos parâmetros clínicos não mostrou alterações significativas clinicamente.

**Conclusão:** ETCC anódica sobre o córtex motor, usando a montagem "céfalo-cefálica", empregada na maioria dos estudos publicados até o momento, não causou quaisquer efeitos clinicamente significativos, autonômicos ou de termorregulação, a ETCC anódica sobre o córtex motor com referência cefálica é segura e desprovida de efeitos autonômicos ou de termorregulação clinicamente detectáveis quando realizada em voluntários normais. São necessários mais estudos para descartar possíveis complicações em pacientes com estados disautonômicos, hipotermia ou hipertermia, assim como aqueles com doenças neurológicas ou uso de drogas que atuam sobre o sistema nervoso autônomo.

Palavras-chave: Estimulação cerebral, a estimulação transcraniana por corrente direta, sistema nervoso autônomo.

## Abstract

**Introduction :** Recently, several reports have highlighted the therapeutic potential of transcranial direct current stimulation as a means of inducing modulation of cortical excitability in neurological and psychiatric patients. This has led to a renewed interest in transcranial direct current stimulation (TDCS) which is a simple and cheaper means of inducing cortical neuromodulatory changes. However, TDCS safety studies carried out so far have concentrated mainly on potential local harm to the scalp and underlying cerebral tissue. We aimed, therefore at studying possible clinically significant autonomic side-effects of this method.

**Methods:** Fifty healthy subjects, 18 men and 32 women, participated in the study. Subjects were randomly assigned to receive either real or sham tDCS, and all underwent a single 20 minutes session. The anode was placed over the C3 position of the 10-20 international system and the cathode over the right supraorbital region. A commercially available continuous current stimulator was used to apply a 1 mA current for 20 minutes. Blood pressure, tympanic and hand skin temperatures, as well as heart rate, were measured 5 minutes before and 5 minutes after the experimental sessions in all subjects. Ventilatory rate was recorded at 5 minute-intervals throughout the whole session and 5 minutes after it. In 10 subjects (5 of whom in the “sham” group), blood samples were taken before and after experimental sessions for assessment of plasma cortisol concentrations.

**Results:** Subjects in both the experimental and control groups did not report any subjective effects either during or after the procedure. Likewise, most clinical parameters did not show clinically significant changes.

**Conclusion:** Anodal tDCS over the motor cortex, using the “cephalic-cephalic” montage, employed in the majority of trials published so far, did not cause any clinically significant autonomic or thermoregulatory effects in the participants. Anodal tDCS over the motor cortex with a cephalic reference is safe and devoid of clinically detectable autonomic or thermoregulatory effects when performed in normal volunteers; further studies are needed to rule out possible complications in patients with preexisting dysautonomic, hypothermic or hyperthermic states, as well as those with neurological diseases or using drugs acting on the autonomic nervous system.

**Keywords:** Brain stimulation, transcranial direct current stimulation, autonomic nervous system.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Peixe elétrico	pg 16
<b>Figura 2</b>	Foto de Luigi Galvani e Alessandro Volta	pg 17
<b>Figura 3</b>	Aplicação da ETCC com montagem cefálico-cefálica	pg 23
<b>Figura 4</b>	Sistema nervoso autônomo e sua distribuição nervosa	pg 28
<b>Figura 5</b>	Aparelho ETCC utilizado na pesquisa	pg 44
<b>Figura 6</b>	Aparelho de medir pressão arterial utilizado na pesquisa	pg 45
<b>Figura 7</b>	Algômetro de pressão utilizado na pesquisa	pg 46
<b>Figura 8</b>	Termômetro digital superficial utilizado na pesquisa	pg 47
<b>Figura 9</b>	Termômetro digital para medir a temperatura timpânica usado na pesquisa	pg 48
<b>Figura 10</b>	Gráfico de dados sobre temperatura superficial e nível de cortisol	pg 52
<b>Figura 11</b>	Dados da pressão arterial sistólica antes e após ETCC	pg 55
<b>Figura 12</b>	Dados da pressão arterial sistólica antes e após ETCC - simulado( <i>sham</i> )	pg 55
<b>Figura 13</b>	Resultados obtidos na avaliação da temperatura da mão antes e após ETCC	pg 57
<b>Figura 14</b>	Resultados obtidos na avaliação da temperatura da mão antes e após ETCC( <i>Sham</i> )	pg 58
<b>Figura 15</b>	Resultados obtidos na avaliação da temperatura timpânica antes e após ETCC na modalidade simulado( <i>sham</i> )	pg 60
<b>Figura 16</b>	Resultados obtidos na avaliação da temperatura timpânica antes e após ETCC	pg 60
<b>Figura 17</b>	Resultado obtido da avaliação da frequência respiratória dos voluntários da pesquisa, tanto grupo controle quanto grupo pesquisa	pg 62
<b>Figura 18</b>	Resultado obtido da avaliação da frequência respiratória dos voluntários da pesquisa, tanto grupo controle quanto grupo pesquisa	pg 63



### Lista de tabelas

- Tabela 1.** Dados coletados na pesquisa, sendo observado o tempo em que cada coleta ocorreu, sendo a 1° antes da estimulação e 2° após a estimulação. Os dados de frequência respiratória ocorreram em intervalos de 5 minutos. Pg 40
- Tabela 2.** Média (desvio padrão) das variáveis mensuradas nos dois grupos. Os resultados do teste t para amostras independentes aparecem nas colunas finais. 25 participantes foram avaliados em cada grupo. Pg 50
- Tabela 3.** Média (desvio padrão) das variáveis mensuradas antes (Basal) e depois (Final) do procedimento. Os resultados do teste de ANOVA (desenho misto) para o fator Tempo (medida repetida) aparece nas colunas finais. 25 participantes foram avaliados em cada grupo. Pg 51

**Lista de abreviaturas e siglas**

ACTH	Hormônio Adreno Corticoide
Ach	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterase
bpm	Batimentos por minuto
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRF	Fator de Regulação Corticotropina
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FR	Frequência Respiratória
HPLC	Cromatografia líquida de Alta Performance
IC	Insular Cortex
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potential
mA	Miliamper
mmHg	Milímetros de mercúrio
MPFC	Cortex Pré Frontal medial
NTS	Núcleo do Trato Solitário
PaO <sup>2</sup>	Pressão de Oxigênio Arterial
PFDL	Cortex Pré Frontal Dorso Lateral
RME	Ressonância Magnética Espectroscopia
RPM	Rotações por minuto
TDM	Transtorno Depressivo Maior
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico

## SUMÁRIO

1. Introdução	pg 12
2. Revisão da literatura	pg 16
2.1. Eletroterapia	pg 16
2.2. Estimulação cortical não invasiva	pg 20
2.2.1. Estimulação Transcrania por corrente continua	pg 21
2.3. Sistema nervos autônomo	pg 27
2.3.1. Conceito	pg 27
2.3.2. Sistema nervoso autônomo simpático	pg 27
2.3.3. Secreção e remoção dos neurotransmissores	pg 29
2.3.4. Atividade fisiológica dos receptores autonômicos	pg 29
2.3.5. Controle da pressão arterial	pg 30
2.3.6. Controle da frequência cardíaca	pg 32
2.3.7. Controle da temperatura	pg 33
2.3.8. Controle da respiração	pg 34
2.4. Cortisol	pg 35
3. Hipótese experimental e objetivos	pg 37
4. Métodos	pg 38
4.1. Desenho do estudo	pg 38
4.2. Sujeito da pesquisa	pg 39
4.2.1. Critérios de inclusão dos voluntários	pg 41
4.2.2. Critérios de exclusão dos voluntários	pg 41
4.3. Coleta de sangue	pg 42
4.4. As sessões de estimulação transcraniana por corrente cont.	pg.43
4.5. Controle dos parâmetros cardiovasculares	pg 45
4.6. Controle dos parâmetros de dor	pg 46
4.7. Controle dos parâmetros de temperatura	pg 47
4.8. Controle dos parâmetros de frequência respiratória	pg 48
5. Resultados	pg 50
6. Discussão	Pg 51
7. Conclusão	pg 66
8. Referências	pg 68

## 1 INTRODUÇÃO

A história da Ciência é marcada, entre outras coisas, por constantes redescobertas e renovações de conceitos, técnicas e instrumentos de trabalho. O uso da eletricidade como forma de intervenção terapêutica data de antes dos estudos de Luigi Galvani e da criação da pilha voltaica. Pode-se observar esse uso em escritos como os de Scribonius Largus, médico da Roma antiga. Constantes renovações e também a criação de novas técnicas que possibilitam uma compreensão mais aprofundada dos efeitos da corrente elétrica sobre o sistema nervoso, têm revivido o interesse pela estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).(1-2)

A terapêutica com técnicas de neuroestimulação vem sendo muito utilizada como uma ferramenta adjuvante no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, principalmente quando medicamentos não são eficazes. Modalidades não-invasivas de estimulação cerebral, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a ETCC, têm demonstrado bons resultados em pacientes com depressão, acidente vascular encefálico, doença de Parkinson, epilepsia e, recentemente, dor crônica e dor em pacientes com quadros depressivos. A neuroestimulação utiliza técnicas específicas de acordo com a estrutura a ser estimulada (medula espinhal, núcleos cerebrais profundos ou regiões corticais). A estimulação cortical é especialmente interessante, pois pode ser obtida tanto por via invasiva (implantação cirúrgica de eletrodos e gerador de pulsos) quanto não-invasiva (estimulação magnética transcraniana ou elétrica). Essas novas ferramentas de estimulação cerebral não-invasiva podem ser opções mais seguras com efeitos terapêuticos similares aos da estimulação por implantes cirúrgicos. A estimulação magnética transcraniana (EMT), por exemplo, é uma técnica segura de estimulação cerebral que apresenta efeitos positivos em pacientes com dor neuropática. Entretanto, a EMT ainda é uma ferramenta de alto custo. (3-6)

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 neural 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. (7)

A dor crônica está associada à perfusão diminuída do tálamo (em conjunto com outras estruturas), enquanto a dor experimental aguda em indivíduos saudáveis está associada ao aumento da perfusão do tálamo (4-5). Estudos de ressonância magnética com espectroscopia (RME) do cérebro em pacientes com dor crônica mostraram composição química anormal do tálamo e de outras estruturas (4-5).

Os efeitos benéficos da ETCC nos quadros de dor crônica e neuropática estão associados à forma de aplicação do estímulo, sendo evidenciada melhora com a estimulação anódica do córtex motor e catódica da região pré frontal.(4) 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. A depressão tem melhor resultado com estimulação anódica da região pré-frontal dorso-lateral esquerda e não do córtex motor. O efeito cortical decorrente da ETCC consiste de alterações da neurocondução e modulação da função neural. (4)

Os estudos sobre a segurança do método têm se preocupado mais com os efeitos sobre o córtex e a própria pele do escalpo, e há uma lacuna 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 outras patologias que cursam com disfunções autonômicas. (4-5, 7-10). Tais estudos, entretanto, são poucos e não contemplam todas as variáveis autonômicas e métodos de ETCC utilizados. (4-5, 7-10) A maior preocupação nos estudos de ETCC tem sido avaliar possíveis efeitos benéficos agudos e crônicos durante os tratamentos. Apesar desse tratamento proporcionar uma corrente de fraca intensidade, essa corrente, aplicada por tempo prolongado, ocasiona alterações sinápticas que resultam em mudança transitória da rede neural apresentando, por isso mesmo, efeitos terapêuticos. Apesar da estimulação ocorrer diretamente no córtex cerebral, não foram evidenciadas alterações como formação de edema e alterações da barreira hematoencefálica(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 ainda não foi evidenciada (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 2mA. Com poucos estimuladores no Brasil, a estimulação transcraniana por corrente contínua não representa ainda um recurso de larga utilização clínica; porém, a acessibilidade aos estimuladores e o preço de sua comercialização estimulam mais a utilização da ETCC do que a da EMT.(11-15)

Os efeitos autonômicos agudos da estimulação transcraniana por corrente contínua foram estudados por Vandermeeren *et al.* em 2010(5). Esses autores relatam um caso de depressão da respiração, com estimulação 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). Esse caso isolado levou-os a um estudo mais completo dos possíveis efeitos autonômicos da montagem crânio-braquial. Esse estudo concluiu que essa montagem é segura, não apresentando efeitos autonômicos significativos, inclusive sobre o centro respiratório no bulbo. (11-15)

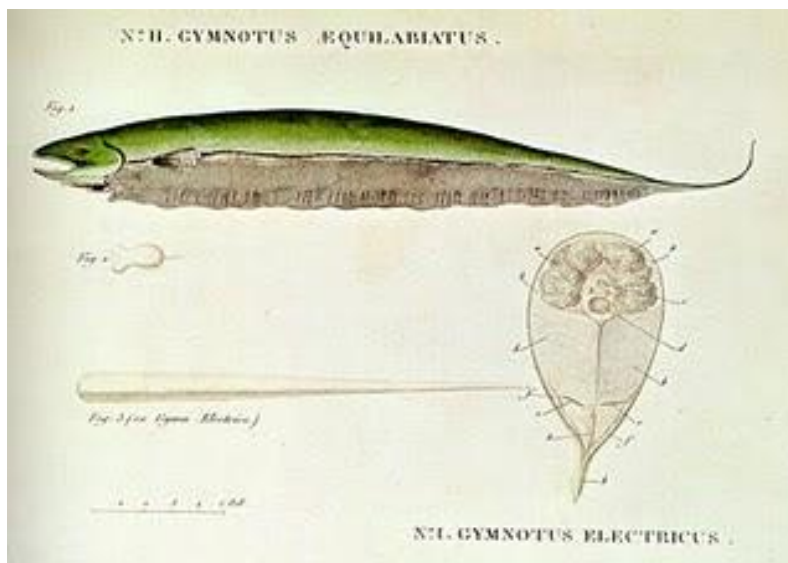
Apesar das evidências do estudo de Vandermeeren *et al.*(5) , alguns autores ainda postulam a possibilidade de efeitos da ETCC sobre as funções autonômicas, efeitos esses que poderiam ser inclusive benéficos: nessa linha, a estimulação cerebral não-invasiva já foi proposta como uma possível nova ferramenta na terapêutica da hipertensão arterial humana(16). 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. (5, 16-20)

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ELETROTERRAPIA

O uso da eletricidade como forma terapêutica na área da saúde pode ser observado mesmo antes dos estudos de Luigi Galvani e da descoberta da pilha voltaica feita por Alessandro Volta (21). A partir do século XIX, desenvolveu-se na neurofisiologia uma técnica muito importante para a descoberta experimental da localização da função cerebral: a estimulação elétrica localizada. Embora seu desenvolvimento tenha se aperfeiçoado mais apenas nas últimas décadas, já na Antigüidade a eletricidade como forma terapêutica era empregada de forma geral. Os registros mais antigos da utilização terapêutica da eletricidade datam de 2.750 a.C., quando eram utilizados peixes elétricos(conforme figura 1) para produzir choques nos doentes e assim obter analgesia local. Scribonius Largus, médico de Claudius na Roma Antiga (43-48 d.C.), descreveu a aplicação de descarga elétrica com fonte em peixes elétricos para o tratamento de dores de cabeça(21-22)



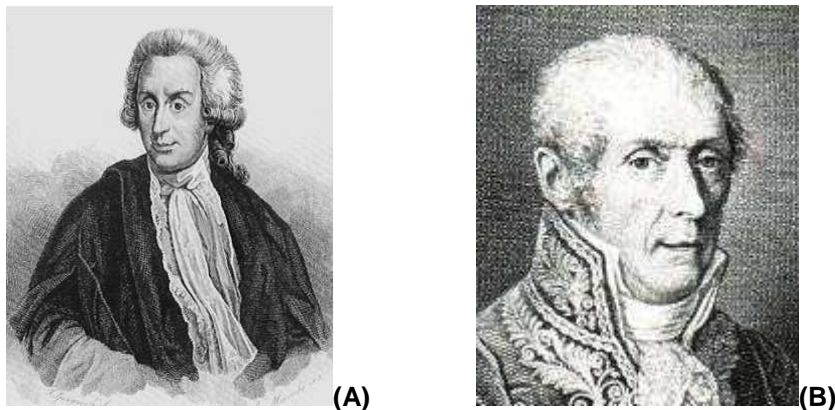
**Figura 1:** Peixe elétrico(*Gymnotus Aequilabiatus*) pintado por Baron Friedrich von Humboldt.

Fonte: [www.artchive.com/web\\_gallery](http://www.artchive.com/web_gallery)

A Itália, no século XVIII, tornou-se o berço do desenvolvimento da utilização da eletricidade, pois vê-se o desenvolvimento da pilha voltaica e, logo, a



possibilidade de geração de eletricidade e seu uso de forma mais sistemática, tendo como personagens centrais Luigi Galvani e Alessandro Volta (figura 2). Luigi Galvani, Professor da Universidade de Bolonha (Itália) e membro da *Accademia delle Scienze*, realizou diversos experimentos sobre eletricidade. Como resultado das demonstrações experimentais realizadas por Luigi Galvani e seus seguidores, a natureza elétrica da função nervo-músculo estava finalmente desvendada. Entretanto, a prova direta somente poderia ser feita quando os cientistas conseguissem medir ou detectar as correntes elétricas naturais geradas nas células nervosas e musculares. Galvani não tinha a tecnologia necessária para medir essas correntes, porque elas eram muito pequenas. Como resultado da falta de equipamento específico, o estudo da bioeletricidade quase desapareceu do cenário científico até 1827. Então, em 1848-9, meio século após a descoberta de Galvani, e graças à invenção do galvanômetro (ocorrida duas décadas antes), o cientista suíço-alemão Emil Heinrich Du Bois-Reymond (1818-1896), professor de fisiologia em Berlim, discípulo e sucessor de Johannes Müller, conseguiu usar um novo e sensível tipo de galvanômetro desenvolvido por ele, para detectar o que ele chamou de "corrente de ação" no nervo do sapo. Ele foi chamado assim porque Du Bois-Reymond notou uma pequena variação negativa do potencial elétrico de repouso em eletrodos metálicos conectando o nervo ao galvanômetro, somente quando a estimulação do nervo (mecânica ou elétrica) eliciava uma resposta do músculo. Ele demonstrou que este fenômeno de "variação negativa" também ocorre em músculos estriados e é a causa primária da contração muscular (21-23).



**Figura 2 :** (A) Luigi Galvani, médico e fisiologista de Bolonha, e o grande pesquisador da bioeletricidade; (B) Alessandro Volta, físico italiano. Fonte: [www.artchive.com/web\\_gallery](http://www.artchive.com/web_gallery)

A hipótese de eletricidade animal foi calorosamente criticada por outro pesquisador italiano de seu tempo: Alessandro Giuseppe Antonio Anastasio Volta, que inspirado pelas pesquisas de Galvani, desenvolveu um equipamento fundamental para a história da estimulação elétrica cerebral, a pilha elétrica. Tentando replicar os experimentos de seu amigo (e opositor científico) Galvani, Volta tinha descoberto que uma força eletromotriz podia ser gerada a partir de dois metais distintos, quando eles eram colocados em contato. Teve então a idéia, em 1800, de colocar vários discos metálicos empilhados em série, em uma coluna, separados por discos de feltro embebidos em solução condutora. A pilha voltaica revelou-se extremamente útil para gerar corrente elétricas constantes em um determinado valor de intensidade. Volta replicou alguns dos estudos de Galvani, entretanto utilizando as mesmas composições metálicas nos dois eletrodos; nenhuma resposta com essa montagem era observada (21-22).

O sobrinho de Galvani, Giovanni Aldini, dando continuidade aos trabalhos do tio, mas também considerando as colocações de Volta, realizou passos importantes na aplicação de eletricidade em seres humanos e forneceu elementos centrais para o desenvolvimento posterior de aspectos da fisiologia do Sistema Nervoso. Em 1802, Aldini fez alguns experimentos bizarros: em Bolonha, e em Londres, ele usou cadáveres de pessoas enforcadas ou recém-decapitadas pelo machado do executor para aplicar correntes elétricas, da mesma forma que seu tio Galvani tinha feito com nervos e músculos em animais. Com isso, ele quis provar que, ao se estimular o cérebro, mesmo que externamente, era possível provocar algum efeito. Na realidade o que ele estava fazendo era estimular os músculos da face, e não propriamente o cérebro; no entanto, tais demonstrações impressionaram seus contemporâneos. Além disso, fez ensaios de aplicação de corrente elétrica em pacientes sofrendo de melancolia, observando resultados importantes nessa modalidade de tratamento. Entretanto, a carga aplicada, localização dos eletrodos, caracterização dos pacientes, entre outros fatores, não eram variáveis bem controladas nessa época (21-22).

O palco para as descobertas revolucionárias sobre a função nervosa que seriam feitas nas próximas décadas tinha como pano de fundo os avanços que estavam sendo realizados continuamente no conhecimento anatômico sobre o sistema nervoso. Em 1836, Robert Remak descreveu axônios mielinizados e não-

mielinizados. No ano seguinte, Jan Purkynje descreveu células cerebelares e identificou o núcleo e os processos neuronais. Novamente em 1838, ele e Remak sugeriram que as fibras nervosas são unidas (ou seja, a fibra nervosa ou axônio é um processo emergindo da célula nervosa). Em 1839, Theodor Schwann propôs a teoria celular, ou seja, que o sistema nervoso é composto de células neuronais individuais. (21-22).

Penfield também foi o primeiro cientista a explorar com grande detalhe e precisão as características da somatotopia motora e sensorial no homem, corroborando, de forma definitiva, como ela existia, suas características invertidas e contralaterais em representação de partes do corpo, mas, sobretudo, quanto à proporcionalidade das áreas corticais às funções periféricas, como precisão do movimento muscular, ou densidade de receptores na superfície do corpo. Como uma síntese dos seus resultados, ele foi capaz de fazer mapas, que foram denominados de homúnculos corticais (tanto sensoriais quanto motores). Os homúnculos apareciam, então, como desenhos grotescamente deformados do corpo humano, causando grande impressão entre os neurocientistas e também na mídia (21-22).

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 subseqüentes 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 é uma tecnologia adequada para se fazer mapeamentos funcionais-estruturais precisos do sistema nervoso (23).

## 2.2 ESTIMULAÇÃO CORTICAL NÃO INVASIVA

Um dos pontos mais abordados em neurociências é a capacidade de reorganização neural ou plasticidade neural. Estudos realizados principalmente nas décadas de 1980 e 1990 por Sanes (1988), Merzenich (1984), Pons (1991), Kaas (1991), entre outros, ajudaram na compreensão de aspectos até então obscuros sobre plasticidade cerebral em animais adultos(24).

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(24). 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.(24). Como modalidades menos invasivas de estimulação cerebral, a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm 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) (8, 19, 25).

A neuroestimulação utiliza técnicas específicas de acordo com a estrutura a ser estimulada (medula espinhal, núcleos cerebrais profundos ou regiões corticais) (8, 19, 25).

A estimulação cortical é especialmente interessante, pois pode ser alcançada por via tanto invasiva (implantação cirúrgica de eletrodos e gerador de pulsos) quanto não-invasiva (estimulação transcraniana magnética ou elétrica) (8, 19, 25)

Buscar novas formas seguras de estimulação cortical remete a equipamentos e correntes extremamente sofisticados, porém, a estimulação com corrente elétrica na forma contínua tem apresentado os melhores resultados, embora sua origem remonte ao início dos estudos elétricos com Galvani na Itália. Formas atuais e seguras de estimulação cortical com finalidades de neuromodulação incluem a estimulação transcraniana por corrente contínua de baixa amperagem (ETCC). Com geradores de estímulo simples e de custo acessível , a ETCC pode vir a ser uma ferramenta de tratamento mais utilizada do que a estimulação magnética.(8, 19, 25)

### **2.2.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua**

Os estudos com estimulação cortical são recentes. A técnica de ETCC foi principalmente utilizada em experimentos animais, sendo aplicada inicialmente em seres humanos em estudos realizados na década de 1960; novos estudos a seu respeito começaram a ser publicados especialmente a partir dos anos 90.(26)

Um dos motivos para os estudos de estimulação cortical foi o desenvolvimento de métodos alternativos não farmacológicos de tratamento do transtorno depressivo, visto que esta doença tem uma prevalência elevada na população, e é um desafio para o tratamento de muitos pacientes que não conseguem atingir a remissão completa dos sintomas, ou têm efeitos adversos moderados a graves com antidepressivos. Muitas são as explicações para os transtornos depressivos, porém evidências recentes mostram um desequilíbrio entre a excitabilidade dos córtices pré-frontais dorso-laterais, sendo o córtex direito comparativamente hiperexcitável. Assim, estratégias neuromoduladoras visam reduzir a excitabilidade do córtex pré-frontal dorso-lateral direito ou aumentar essa excitabilidade no córtex homólogo à esquerda. A Estimulação Magnética Transcraniana de baixa frequência no córtex pré-frontal dorso-lateral direito visa, portanto, produzir redução da excitabilidade cortical desse lado (4, 26-27); a EMT de alta frequência, com efeito de aumento da excitabilidade cortical, pode ser realizada à esquerda, seguindo o mesmo raciocínio (4, 26-27). No caso da ETCC, estimulação anódica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo pode produzir aumento de excitabilidade; alternativamente, pode-se recorrer à estimulação catódica, inibitória, do córtex pré-frontal dorso-lateral direito.(4, 26-27)

Os efeitos da EMT a diferentes frequências são remissivos dos estudos clássicos de estimulação elétrica em córtex de animais, que levam à Depressão a Longo Prazo (Long-Term Depression, LDP) ou à Potenciação a Longo Prazo (Long Term Potentiation, LTP).(26, 28)

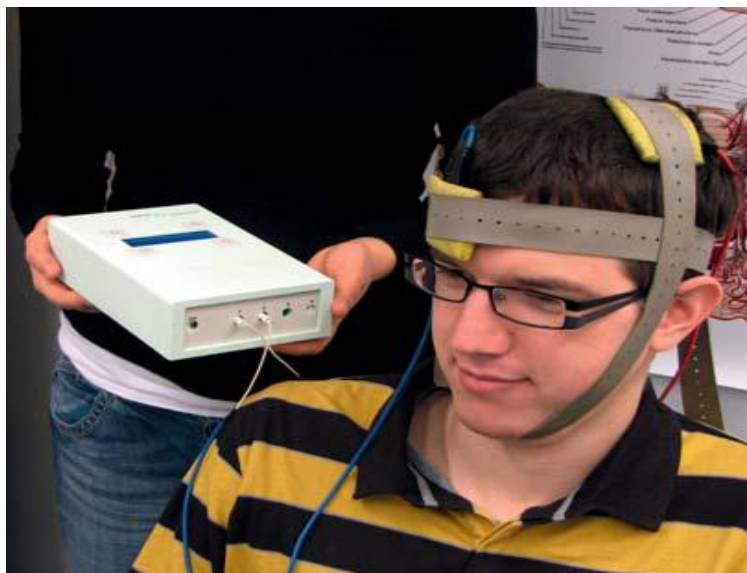
No caso da ETCC, não há despolarização da membrana neuronal cortical e deflagração de potenciais de ação, como ocorre com a EMT. A ETCC induz modificações no potencial de repouso da membrana, com isso aproximando ou afastando o mesmo do limiar de disparo de potenciais de ação (26, 28). A eficácia da ETCC em induzir modificações agudas na polaridade da membrana neuronal

depende da densidade da corrente (que determina a força do campo elétrico induzido) e é determinada pelo quociente entre a força 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>(26, 28).

A dor crônica está associada à perfusão diminuída do tálamo (em conjunto com outras estruturas), enquanto a dor experimental aguda em indivíduos saudáveis está associada ao aumento da perfusão do tálamo (8, 29). Estudos de ressonância magnética com espectroscopia (RME) do cérebro em pacientes com dor crônica mostraram composição química anormal do tálamo e de outras estruturas. Os efeitos benéficos da ETCC nos quadros de dor crônica e neuropáticas, estão associados à forma de aplicação do estímulo, sendo evidenciada melhora com a estimulação anódica no córtex motor e a catódica na região pré frontal (8, 10, 13, 29).

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(8, 10, 13, 29).

Além disso, um fator crucial 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 (positiva) ou catódica (negativa). O aumento da focalização da ETCC pode ser alcançado, 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 céfalo-cefálica, conforme a figura 3(26, 28).



**Figura 3:** Aparelho estimulador de corrente direta, na montagem cefálico-cefálica, utilizando M1 córtex motor e região pre frontal contra lateral. .Fonte: PAULUS(27)

A possibilidade de estimulação autônômica através da ETCC existe, uma vez que a resposta ao estímulo cortical pode atingir interneurônios sub-corticais. Contrariamente à Estimulação Magnética transcraniana, que provoca a despolarização do neurônio, a ETCC age na modulação cortical do potencial de repouso da membrana neuronal, tornando-a mais ou menos excitável. Isso poderia justificar a possibilidade da modulação dos sistemas simpático e parassimpático no processo *top-down*, ou seja, inibição ou excitação do SNC (sistema nervoso central) para atingir áreas de controle do SNA (sistema nervoso autônomo) desencadeando uma resposta do sistema simpático ou parassimpático. (16)

Nesse sentido, diversas áreas do cérebro são potenciais candidatas à influência no controle da pressão arterial, tais como o córtex sensorial no sistema nervoso central, o córtex pré-frontal medial (MPFC) e o córtex insular (CI). Alguns estudos em animais demonstraram que sua estimulação pode modular uma resposta autônômica (16) devido às suas projeções para NTS (núcleo do trato solitário) e RVLM (projeção neural rostral ventro lateral). O SNC é uma estrutura fundamental para influências sobre os mecanismos vasomotores simpáticos e ações cardiovasculares (30-31). O MPFC, por sua vez, exerce uma influência inibitória sobre as projeções neurais ventro-mediais (RVLM) excitatórias dos neurônios simpáticos, assim como a estimulação elétrica do MPFC geralmente

provoca resposta inibitória (32). Finalmente, a estimulação elétrica do CI pode também provoca variações na pressão sanguínea. (16)

Quanto à utilização da ETCC com fins terapêuticos, aqueles envolvendo a dor crônica e a depressão maior estão mais adiantados em relação aos demais trabalhos com a aplicação da ETCC. A dor crônica está associada a alterações plásticas no sistema nervoso central (SNC) e periférico induzidas por disfunção ou alteração no sistema nervoso. O córtex insular é normalmente ativado em imagens do cérebro em estudos experimentais de dor aguda. Mecanismos neuropáticos foram identificados, tendo sido revisados pela literatura; entre eles, podemos citar os mecanismos neuropáticos do sistema nervoso central que incluem atividade neuronal espontânea, integração temporal anormal de estímulos, excitabilidade anormal de neurônios sensoriais e 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. (7, 33-35).

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”.(7, 29, 33-34, 36).

O uso de técnicas de neuromodulação para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) tem despertado um renovado interesse nos últimos anos com o desenvolvimento de outras intervenções não-farmacológicas. Para a montagem dos eletrodos no escalpo de pacientes deprimidos utiliza-se, em geral, o Sistema Internacional 10/20 para eletroencefalograma (EEG), no qual F3 corresponde ao córtex préfrontal dorsolateral (PFDL) esquerdo. O eletrodo positivo (ânodo) é colocado sobre a região sobrejacente a F3 e o eletrodo negativo (cátodo) é colocado sobre a área supraorbital direita, procedimento diferente da estimulação no córtex motor M1. Os resultados com tratamento da depressão estão bem adiantados, tendo sido debatidos amplamente em congresso internacional de estimulação magnética e por corrente contínua, realizado na Alemanha em 2009, onde foram definindo os primeiros parâmetros para tratamento da depressão com essa técnica. (26-27, 37).



Há novas evidências que mostram que várias condições psiquiátricas podem influenciar nos quadros de hipertensão e alteração do sistema cardiovascular. Transtornos de ansiedade e transtorno de ansiedade generalizada, fobia específica e transtorno do pânico são altamente correlacionados com doenças cardiovasculares (38). Além disso, os indivíduos com escores elevados de ansiedade aumentaram a atividade do sistema simpático, como demonstrado pela medida da variabilidade da frequência cardíaca e do tônus vagal (16).

Alguns mecanismos patológicos do transtorno de pânico são semelhantes aos da hipertensão, como ativação do sistema nervoso simpático, sendo a epinefrina um modulador central tanto dos ataques de pânico quanto da elevação da pressão arterial (39). Pacientes com transtornos de personalidade, transtorno de personalidade *borderline*, e comportamento anti-social mostram alterações na resposta de condutância da pele e variabilidade da frequência cardíaca, evidenciando-se assim o papel das áreas corticais na modulação da resposta autonômica(40). As doenças neurológicas como a epilepsia também podem afetar a regulação da pressão arterial. Alguns sintomas do transtorno do pânico (tais como um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial) podem ser desencadeados por crises parciais em determinadas áreas corticais. Experimentos em animais mostram essa relação(16)

Estudos recentes, realizados em animais e humanos, relatam sucesso com a ETCC também no tratamento de outras patologias, como fibromialgia (12, 41-44), disfunções provenientes de acidente vascular encefálico, incluindo problemas de coordenação, memória e afasia (45-50). A ampla diversidade de utilização da ETCC tem demonstrado seu potencial terapêutico, visto que os resultados se somam em relação à técnica de aplicação, tempo e intensidade da corrente no escalpo.

A maior preocupação nos estudos está na determinação dos efeitos agudos e crônicos dos tratamentos com ETCC. Apesar desse tratamento proporcionar uma corrente de fraca intensidade, essa corrente, aplicada por tempo prolongado, ocasiona alterações sinápticas que podem resultar em mudanças transitórias da rede neural, muitas vezes traduzidas em efeitos terapêuticos. Apesar da estimulação ocorrer diretamente no córtex cerebral, não foram evidenciadas alterações como formação de edemas, alterações da barreira hematoencefálica ou lesões

dermatológicas por contato. Podem ocorrer queimaduras eletrolíticas sem gravidade, principalmente se não for utilizada solução salina para embeber os eletrodos (4, 51). A segurança desta técnica também tem sido observada em outros pontos. A possibilidade de alterações causadas pela estimulação cortical com a utilização da ETCC ou estimulação magnética ainda gera muitas dúvidas e estimula novas pesquisas no que diz respeito à segurança. Alterações como aumento da pressão intra-craniana, queimaduras ou alterações corticais por formação de radicais livres tem sido investigadas, e essas técnicas parecem bastante seguras quanto a esses aspectos. (4, 51)

## 2.3 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

### 2.3.1 Conceito

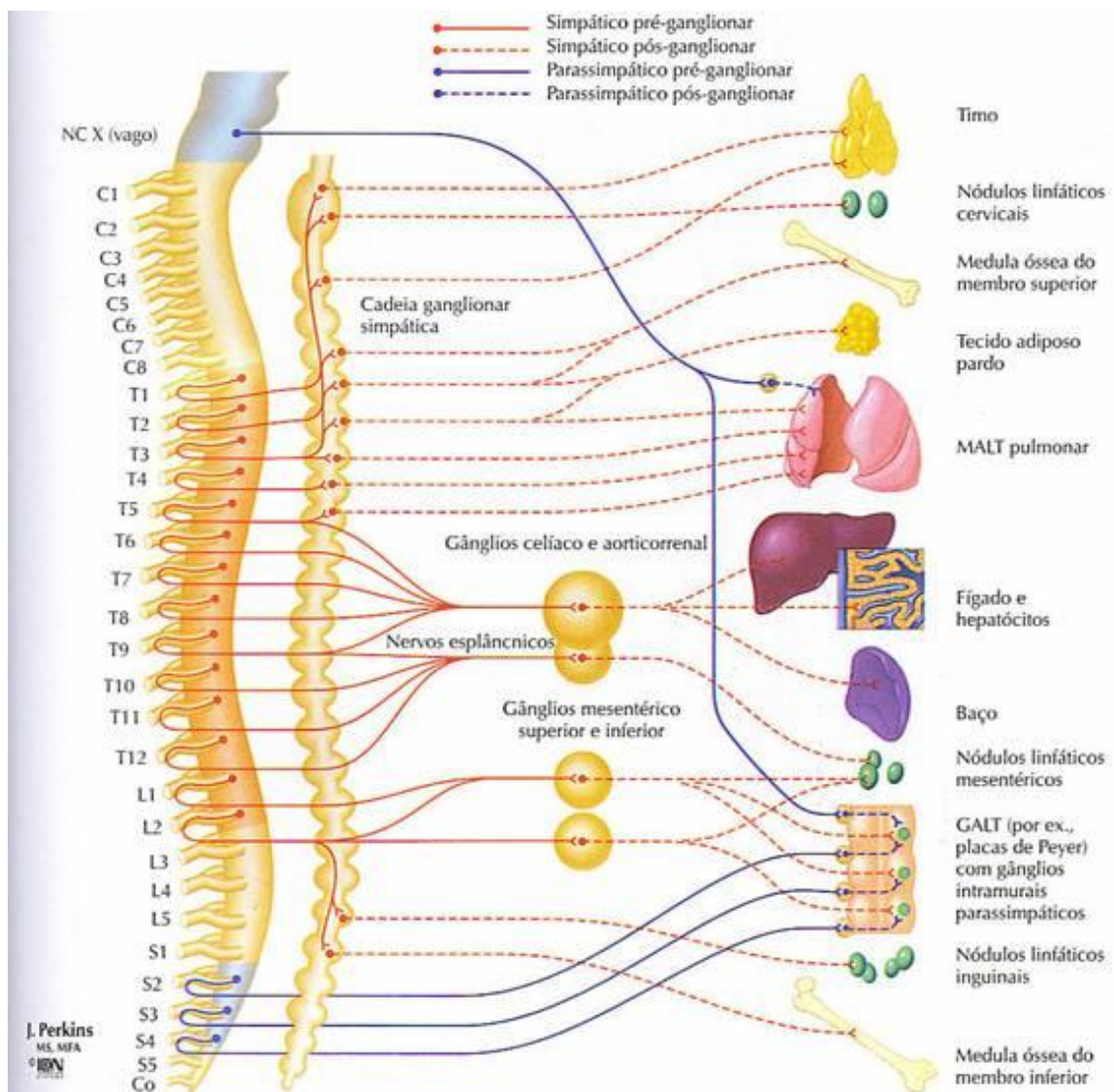
O sistema responsável pelo controle da maioria das funções viscerais é chamado de sistema nervoso autônomo. Esse sistema ajuda a controlar a pressão arterial, a motilidade e as secreções gastrointestinais, o esvaziamento da bexiga, a sudorese, a temperatura corporal e muitas outras atividades fisiológicas, algumas das quais são controladas quase inteiramente, e outras, apenas parcialmente. A organização do sistema nervoso autônomo é regulada por centros medulares, por núcleos do tronco encefálico e também pelo hipotálamo. Anatomicamente, fazemos a distinção de dois sistemas que compõem o sistema nervoso autônomo: Simpático e Parassimpático (52-53)

### 2.3.2 Sistema nervoso autônomo simpático (SNA)

Os nervos simpáticos são diferentes dos nervos motores esqueléticos da seguinte forma: cada via simpática da medula ao tecido estimulado é composta de dois neurônios que compõem uma cadeia de gânglios simpáticos paravertebrais situada bilateralmente ao lado da coluna vertebral torácica e lombar. Os neurônios pré-ganglionares interligam a medula espinhal com o gânglio nervoso; são curtos, e com eferência do corno lateral da medula(52-53).

As fibras pós-ganglionares, aquelas que partem dos gânglios da cadeia simpática ou dos gânglios simpáticos periféricos, são longas, atingindo os órgãos-alvo do sistema nervoso autônomo simpático em diversos órgãos. As fibras pré-ganglionares simpáticas fazem sinapses num gânglio nervoso liberando acetilcolina (ACh), atuando sobre receptores nicotínicos(conforme figura 4). Já as fibras pós-ganglionares simpáticas fazem sinapses com os órgãos-alvo, com liberação de noradrenalina e/ou adrenalina, atuando sobre receptores adrenérgicos alfa e/ou beta, dependendo do tecido envolvido. Apesar dessas considerações, há exceções: as

fibras que inervam as glândulas sudoríparas fazem sinapses ganglionares e terminais (nos órgãos alvo) mediadas por ACh. Outra exceção às considerações anteriores é a inervação da glândula supra-renal: há fibras pré-ganglionares curtas liberando ACh porém não há sinapse ganglionar nervosa típica, já que a própria glândula supra-renal atua como gânglio nervoso, com produção e liberação de catecolaminas(52-53).



**Figura 4** : Divisão da inervação do sistema simpático, esquema da distribuição da inervação simpática e parassimpático. Fonte: [www.artchive.com/web\\_gallery](http://www.artchive.com/web_gallery)

### **2.3.3 Secreção e remoção dos neurotransmissores**

As fibras simpáticas e parassimpáticas, assim que tocam as células efetoras, apresentam dilatações bulbosas denominadas varicosidades, contendo vesículas de noradrenalina e acetilcolina. O aumento da permeabilidade aos íons cálcio permite difusão do neurotransmissor para o interior do neurônio. Quanto à síntese de Ach, a maior parte ocorre no axoplasma. A acetil-CoA une-se à colina na presença da enzima colina-acetiltransferase.

Na fenda sináptica ocorrerá remoção do neurotransmissor por difusão, por recaptação pelas vesículas ou pela degradação enzimática (acetilcolinesterase – AChE).. (52-53)

### **2.3.4 Atividade fisiológica dos receptores autonômicos**

A resposta de “alarme” ou “estresse” do sistema nervoso simpático foi bem descrita por Walter Cannon (53), demonstrando que a ativação maciça do sistema nervoso simpático resulta em aumento na capacidade total do corpo para desempenhar atividade física vigorosa; Na resposta de alarme temos uma cascata de eventos : pressão arterial aumentada, fluxo sanguíneo aumentado para os músculos e diminuído dos órgãos, aumento na taxa de metabolismo celular para todo o corpo, concentração aumentada da glicose no plasma, fígado e músculo, atividade mental aumentada e elevação da velocidade de coagulação (53).

A soma destes fatores permite que a pessoa exerça atividade física muito mais extenuante do que seria possível de outro modo. O objetivo do sistema simpático, além de outros, é fornecer ativação extra ao corpo nos estados de estresse: a resposta de “alarme” também é chamada de resposta simpática ao estresse. A ativação do sistema nervoso simpático pode ser determinada pelo

hipotálamo, nos casos de raiva ou medo; os sinais são transmitidos pela formação reticular do tronco cerebral para a medula espinhal, causando uma descarga simpática maciça, desencadeando os eventos anteriormente citados. Isto é chamado de reação de alarme simpática, também conhecida como *reação de luta ou fuga*. (53)

### **2.3.5 Controle da pressão arterial**

A força que o sangue exerce contra a parede de um vaso é denominada pressão arterial. Como o líquido flui somente de uma pressão mais alta para uma mais baixa, a pressão é maior nas artérias, mais baixa nos capilares e ainda menor nas veias. A pressão arterial é determinada por dois fatores: a propulsão do sangue pelo coração e a resistência ao fluxo do sangue pelos vasos sanguíneos periféricos.

A maioria dos vasos sanguíneos sistêmicos, especialmente os das vísceras abdominais e da pele dos membros, entra em constrição pela estimulação simpática. A estimulação simpática aumenta tanto a propulsão pelo coração quanto a resistência ao fluxo, o que geralmente causa um aumento agudo da pressão arterial, mas numa mudança muito pequena a longo prazo, a não ser que os efeitos simpáticos promovam a retenção de água e sal pelo rim. Visto que o coração é uma bomba pulsátil intermitente, a pressão é medida no ponto mais alto e no ponto mais baixo de pulso. Esses pontos são representados pela pressão sistólica (contração ventricular) e diastólica (relaxamento ventricular). A pressão sistólica é a pressão mais alta exercida pelo sangue contra as paredes arteriais. A pressão diastólica é a mais baixa. As alterações nos níveis da pressão arterial podem determinar padrões patológicos. Os níveis considerados normais para um adulto jovem são de 120 mmHg para a pressão sistólica e 80 mmHg para a pressão diastólica, sendo patológicos os valores consistentemente acima ou abaixo dessas médias.. Para valores acima de 120 mmHg, fala-se em hipertensão arterial; para valores abaixo de 120 mmHg, em hipotensão. Experiências em animais mostraram que a modulação cortical pode ser um método eficaz para regular o sistema cardiovascular, e a estimulação cerebral não-invasiva poderia, teoricamente, ser uma nova ferramenta na terapêutica da hipertensão arterial humana (52-54). Teoricamente, a ETCC poderia exercer influência sobre o sistema nervoso autônomo; uma tese recentemente defendida é a de que a modulação focal da excitabilidade cortical pela

ETM ou ETCC poderia influenciar a atividade simpática e, eventualmente, a pressão sanguínea, proporcionando assim uma ferramenta terapêutica para a hipertensão arterial humana.(5, 16).

O equipamento necessário para verificação da pressão arterial é constituído por uma braçadeira com manguito de pressão arterial, um esfigmomanômetro e um estetoscópio. O esfigmomanômetro registra a leitura da pressão arterial, podendo ser aneróide ou utilizar manômetros de mercúrio. O estetoscópio é usado para escutar os sons sobre a artéria à medida que a pressão é liberada. Outra possibilidade de aferição da pressão arterial está na utilização de esfigmomanômetros eletrônicos. Eles contêm um microfone e um transdutor dentro da braçadeira. Desse modo, é eliminada a necessidade do estetoscópio. Algumas unidades eletrônicas têm conjugada uma forma de impressão em papel para fornecer uma cópia impressa dos dados. A pressão sanguínea pode variar em até 20 mmHg alterando-se a posição do braço. Para medidas mais precisas, o paciente deve estar sentado com o braço apoiado em posição horizontal no nível do coração.(54)

### 2.3.6 Controle da frequência cardíaca

Muitas áreas da formação reticular no tronco cerebral e ao longo do trato solitário do bulbo, da ponte e do mesencéfalo, bem como muitos núcleos especiais, controlam funções autonômicas diferentes, tais como a pressão arterial e a frequência cardíaca. A transecção do tronco encefálico acima do nível médio-pontino permite continuidade do controle basal da pressão arterial, mas impede a sua modulação por centros nervosos superiores, como o hipotálamo.(53)

O coração apresenta inervação direta dupla do SNA simpático e parassimpático. Os receptores simpáticos do coração são principalmente receptores beta-adrenérgicos. A estimulação destes receptores provoca um aumento na atividade simpática, elevando os batimentos cardíacos, o que denominamos de taquicardia, ou seja, aumento no cronotropismo. A estimulação simpática também provoca aumento na força de contração do coração, denominado de inotropismo positivo. O SNA também pode estimular o córtex adrenal para que secrete a catecolamina epinefrina, aumentando a duração da resposta do sistema cardiovascular. (54)

A avaliação da frequência cardíaca, clinicamente, se dá pela contagem dos batimentos cardíacos. Este processo pode ser realizado por aparelhos de precisão (ECG ou frequencímetro) ou por contagem do pulso periférico. A frequência é o número de batimentos por minuto (bpm). Uma faixa de pulso de 60 a 90 bpm é considerada normal para um adulto; porém, fatores como estado emocional, idade, sexo e atividade física podem influenciar na frequência de pulso. Situações que envolvam alterações no ritmo dos batimentos cardíacos em repouso podem ser indicativas de alterações patológicas. Quando em repouso, a frequência cardíaca elevada pode significar um quadro de taquicardia, enquanto as frequências muito baixas podem ser indicativas de arritmias que cursam com bradicardia. Estes valores devem ser avaliados levando-se em consideração os fatores citados acima, além dos medicamentos de uso controlado como os inibidores adrenérgicos para diagnóstico das alterações do ritmo cardíaco. O volume diz respeito à quantidade de sangue empurrado através da artéria durante cada contração ventricular. O volume de sangue dentro dos vasos produz a força de pulso. Os pulsímetros



eletrônicos usam sensores para detectar o pulso. Os dispositivos consistem de pequenas unidades operadas por bateria que devem ser presas ao punho ou ao tórax do paciente. A maioria das unidades incorpora um arame condutor com um sensor distal. Os sensores registram a frequência e a transmitem para um monitor. O uso dos pulsímetros tem se expandido na prescrição de programas de exercício e treinamento, por proporcionar um método prático e preciso de monitoração.(52, 54)

### **2.3.7 Controle da temperatura**

A temperatura corporal representa o equilíbrio entre o calor produzido ou adquirido pelo corpo e o calor que o corpo perde. Nos seres humanos a temperatura permanece relativamente constante, apesar de mudanças no ambiente externo. O sistema termorregulador consiste de três componentes principais: os termocetores, o centro regulador e os órgãos efetores. Os termocetores mandam impulsos para o centro regulador da temperatura localizado no hipotálamo e são sensíveis a mudanças de temperatura do sangue que perfunde o hipotálamo; essas células também podem iniciar respostas para conservar ou dissipar calor; elas são especialmente sensíveis à mudança na temperatura central e monitoram o aquecimento do corpo.

O hipotálamo ativa os nervos simpáticos e a ação resulta na constrição dos vasos cutâneos ao longo do corpo. Isso reduz significativamente o lúmen desses vasos e reduz o fluxo sanguíneo perto da superfície da pele, onde o sangue normalmente seria resfriado. Assim, a quantidade de calor perdida para o ambiente diminui. Para reduzir ou impedir a perda de calor pela evaporação, a atividade das glândulas sudoríparas é diminuída. A sudorese é totalmente abolida com o resfriamento do termostato hipotalâmico abaixo de aproximadamente 37°C, com excessão das glândulas sudoríparas da mão e planta do pé, que tem estimulação colinérgica simpática, podendo apresentar aumento da sudorese com a estimulação simpática. O aumento na temperatura corporal pode ser indicativo de resposta defensiva do organismo a agentes nocivos, como no caso da infecção. Pirexia é a elevação da temperatura corporal normal, mais comumente chamada de febre.

Hiperpirexia e hipertermia são termos descritos como uma febre extremamente alta, em geral acima de  $41,1^{\circ}\text{C}$ . Para avaliação da temperatura são utilizados termômetros eletrônicos, clínicos de vidro, químicos, fitas sensíveis à temperatura, além de sensores de temperatura superficiais. O termômetro eletrônico proporciona uma medida rápida e precisa da temperatura corporal a partir da orelha externa e nos dá uma medida muito próxima à temperatura hipotalâmica. Essas unidades manuais operadas a bateria incluem uma sonda de ouvido (descartável) proporcionando uma leitura rápida e precisa da temperatura.(54).

### **2.3.8 Controle da respiração**

O sistema nervoso normalmente ajusta a taxa de ventilação alveolar de forma 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 muitos outros tipos de estresse respiratório. Um centro pneumotáxico, 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. Tanto os quimiorreceptores centrais quanto os periféricos influenciam a respiração. Os quimiorreceptores centrais localizados no centro respiratório são sensíveis às mudanças nos níveis de dióxido de carbono e de hidrogênio no sangue arterial. Um aumento nos níveis de dióxido de carbono ou de íons hidrogênio estimulará a respiração. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados na bifurcação das artérias carótidas (comuns glomos carótidos) e no arco da aorta (corpos aórticos). Esses receptores são sensíveis à pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) no sangue arterial. Quando os níveis de  $\text{PaO}_2$  arterial caem, os impulsos aferentes conduzem essa informação para o centro respiratório, que promove a resposta através da estimulação da musculatura respiratória.(53-54) .

A avaliação da respiração considera parâmetros como: frequência, profundidade, ritmo e características. Devem ser contadas as inspirações ou as expirações, e não ambas. A frequência respiratória (FR) normal no adulto é de 12 a 20 por minuto. A frequência deve ser contada durante 30 segundos e multiplicada por dois. Se forem observadas irregularidades, faz-se uma contagem de 60 segundos. A

posição de avaliação deve ser a sentada, pois o paciente deitado em decúbito dorsal pode ter a respiração afetada por compressão do tórax ou aumento do volume de sangue no tórax. As alterações no ritmo respiratório podem ser classificados como: Respiração superficial rápida (Taquipnéia), respiração profunda rápida (Hiperpnéia, hiperventilação) e respiração lenta (Bradipnéia).(54)

## 2.4 CORTISOL

O córtex adrenal secreta um grupo inteiramente diferente de hormônios, chamados de corticoesteróides. Estes hormônios são sintetizados a partir de colesterol esteróide, e apresentam fórmulas químicas semelhantes. Entretanto, pequenas diferenças em suas estruturas moleculares lhe conferem funções diferentes e muito importantes. O cortisol é o glicocorticóide mais potente produzido pela glândula supra-renal humana. É sintetizado do colesterol e a sua produção é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) que é regulado pelo fator de liberação de corticotropina (CRF). O cortisol age através de receptores intracelulares específicos e afeta vários sistemas fisiológicos, incluindo a função imunológica, regulação da quantidade de glicose, tônus vascular, e metabolismo ósseo. Normalmente conhecido como um hormônio do estresse, ele ajuda a lidar com cada tipo de estresse, da infecção ao medo. A produção de cortisol tem um ritmo circadiano, que depende do ACTH, com níveis máximos cedo pela manhã e um nadir pela noite. O fator que controla este ritmo não está completamente definido e pode ser interrompido por várias condições físicas e psicológicas. ACTH e cortisol são secretados independentemente do ritmo circadiano como reação ao estresse físico e psicológico.(52-53)

Níveis elevados de cortisol e a falta de uma variação diurna têm sido identificados na doença de Cushing (hipersecreção de ACTH). Níveis elevados de cortisol circulante também foram identificados nos pacientes com tumores nas glândulas supra-renais. Níveis baixos de cortisol são encontrados na insuficiência adrenal primária (e.g. hipoplasia da supra-renal, doença de Addison) e na deficiência de ACTH. Por causa das variações normais circadianas nos níveis de cortisol, distinguir entre níveis normais de cortisol e os níveis anormais de cortisol pode ser difícil, por isso várias coletas diárias são recomendadas.(52-53)

O cortisol como fator de estresse: praticamente qualquer tipo de estresse, seja físico ou neurogênico, provoca um aumento imediato e acentuado na secreção de ACTH pela hipófise anterior, seguido, minutos depois, por um grande aumento da secreção adrenocortical de cortisol.(53)

## 5 HIPÓTESE EXPERIMENTAL E OBJETIVOS

Hipótese: baseando-se no fato de que ainda são poucos os estudos de segurança quanto aos efeitos agudos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o córtex humano, efeitos estes podendo levar, teoricamente, a alterações autonômicas, respiratórias e da termoregulação, verificamos a hipótese de que a estimulação transcraniana por corrente contínua possa provocar alterações agudas desses parâmetros, detectáveis clinicamente.

1. Objetivo principal: elucidar a possível influência da ETCC sobre os parâmetros autonômicos: pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura periférica (da mão) e frequência respiratória.

2. Objetivos secundários: avaliar a influência da ETCC sobre a percepção dolorosa, função termoreguladora hipotalâmica (temperatura central –temperatura timpânica) e níveis plasmáticos de cortisol.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Baseado nos objetivos de pesquisa, este estudo foi randomizado, placebo-controlado e os participantes foram divididos em dois grupos: grupo pesquisa, que recebeu a ETCC e grupo controle, com estimulação placebo (*sham stimulation*), todos com a mesma quantidade de voluntários e o mesmo tempo de aplicação.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de Ética em pesquisa – CEP/FS sob o registro de projeto nº 66/09, conforme cópia anexa.

## 4.2 SUJEITOS DA PESQUISA

Os 50 sujeitos da pesquisa(18 homens e 32 mulheres), foram divididos em dois grupos com a mesma quantidade de voluntários(25 cada grupo); os grupos foram compostos por sujeitos acima de 18 anos, saudáveis, residentes em Brasília e que aceitaram participar do projeto. O recrutamento dos voluntários ocorreu por anúncio e vinculação do projeto junto à Universidade Paulista, Universidade do Planalto Central, por meio de comunicação em sala de aula e para pacientes e acompanhantes da clinica de fisioterapia da UNIP, na forma de convite.

Todos os voluntários foram esclarecidos do tipo de pesquisa a ser realizado e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Não foram fornecidas informações detalhadas sobre os objetivos da pesquisa para não comprometer os resultados por interação dos voluntários.

Em nenhum momento os pacientes foram informados ou tiveram contato com os resultados obtidos nas coletas para evitar interferência nas coletas posteriores.

Os pacientes foram orientados a permanecerem em silêncio durante o período da estimulação para não comprometer a coleta de dados (principalmente a avaliação respiratória).

Abaixo quadro sobre os dados coletados dos sujeitos da pesquisa, demonstrando em que momento da pesquisa as avaliações foram realizadas.

Tabela 1: Dados coletados na pesquisa, sendo observado o tempo em que cada coleta ocorreu, sendo a 1° antes da estimulação e 2° após a estimulação. Os dados de frequência respiratória ocorreram em intervalos de 5 minutos.

DADOS COLETADOS ANTES, DURANTE E APÓS A ESTIMULAÇÃO ETCC E SHAM						
Q. FRE CARDIACA	✦					✦
PRESSÃO ARTERIAL	✦					✦
P. TEM MÃO	✦					✦
P. TEM TIMPÂNICA	✦					✦
NÍVEL DE DOR	✦					✦
NÍVEL DE CORTISOL	✦					✦
Q. FRE RESPIRAT.	✦	✦	✦	✦	✦	✦
Objeto da AV. / Momento da coleta	ANTES DA ESTIMUL	5' DE ESTIM.	10' DE ESTIM.	15' DE ESTIM.	20' DE ESTIM.	APÓS ESTIM.



#### **4.2.1 Critérios de inclusão dos voluntários**

- Ter idade entre 18 e 65 anos
- Ser sadio
- Não estar familiarizado com a técnica empregada, seus objetivos e possíveis efeitos
- Concordar em participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Estar livre do uso de drogas hipertensivas ou drogas que possam ter impacto no sistema simpático.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão dos voluntários**

- Idade abaixo dos 18 anos ou acima de 65 anos
- Infecção aguda e /ou febre
- Gravidez
- Estar em uso dos seguintes medicamentos: acetaminofen, aminofilina, cafeína, diazepam, fenobarbital, reserpina, fenacetina, além de antitérmicos, analépticos respiratórios e anticonvulsivantes.
- Estar em tratamento de doenças de controle permanente tais como: diabetes, hipertensão, doença renal crônica, entre outros diagnósticos.
- Ser portador de implante metálico intracraniano ou marca-passo cardíaco.
- Não ter seguido as recomendações quanto à dieta 48 horas antes da coleta de sangue.
- Ter realizado atividade física 48 horas antes da coleta de sangue.

### 4.3 COLETA DE SANGUE.

- Tanto o técnico quanto o voluntário não tinham conhecimento da sua finalidade .

- O horário da coleta foi determinado pelo ritmo circadiano de liberação do cortisol, sendo que o horário da manhã corresponde com período de pico do cortisol.

- A coleta de sangue para a análise da dosagem de Cortisol plasmático foi realizada pelo Laboratório Pasteur de Brasília-DF, posto localizado no Setor Hospitalar Sul, Centro Médico de Brasília.

- Foi utilizada sala com ambiente climatizado, mantendo-se a temperatura entre 23 e 24°C.

- Foram realizadas duas coletas, uma antes da aplicação da estimulação elétrica transcraniana (real ou *Sham*) e a outra logo após o encerramento da estimulação.

- Para a coleta foi dada a opção de ser deixado um escalpe no braço dos voluntários ou realizar a punção do sangue através de tentativas de acesso venoso periférico em cada momento da coleta, sendo a amostra retirada nas duas etapas, antes da estimulação elétrica, logo após a sessão de estimulação elétrica e trinta minutos depois da sessão da estimulação , ficando o laboratório responsável pela guarda e conservação das amostras.

- O procedimento utilizado para análise das amostras foi a Cromatografia Líquida de alta performance - HPLC, mediante a coleta de tubos de sangue total, em quantidade mínima de 2 ml, o qual foi transferido imediatamente após a sua coleta para outros 2 tubos contendo 10 mg de etilenedinitrilotetraacetato (EDTA), utilizado para prevenir a coagulação sangüínea e 5 mg de ácido ascórbico para prevenir a aglutinação plaquetária, haja vista que há relato de aglutinação *in vitro* de plaquetas quando somente se utiliza EDTA. Em seguida, foi homogeneizado lentamente para completa mistura do sangue, centrifugado a 1200 r.p.m. por 20 minutos, onde o plasma foi separado e congelado, sendo em seguida enviado em tubo plástico para

a análise; Foi determinado que esse material poderia permanecer congelado por no máximo 20 dias na temperatura entre 0° e -10° C

#### 4.4 AS SESSÕES DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA .

- Antes da ETCC foi realizada a limpeza da pele e escalpo com álcool líquido na proporção de 92% para eliminação de tecido epitelial morto e diminuir a impedância por oleosidade.

- 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 C3 (sistema internacional 10-20 de Eletro Encéfalo Grama-EEG), correspondente ao córtex motor primário à esquerda. O cátodo foi posicionado na região supra-orbital direita.

- A sessão foi composta por 20 minutos de estimulação constante para o grupo pesquisa. O aparelho foi posicionado atrás do voluntário para impedir qualquer acompanhamento da estimulação e dos procedimentos.

- A estimulação do grupo *sham* (controle) também foi de 20 minutos, porém, o aparelho era desligado após 30 segundos de estimulação ativa; este procedimento dava ao paciente a impressão de 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. (43)

- As sessões de ETCC ocorreram no laboratório de cinesiologia da UNIP-Universidade Paulista, em sala climatizada com temperatura alternando entre 23 e 24°.

- O aparelho utilizado foi o ENDOPHASYS – D, produzido pela KLD e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

- O aparelho utilizado na pesquisa foi um estimulador de corrente contínua padrão(conforme figura 5) que atende perfeitamente às necessidades do estudo

(intensidade e tipo de corrente), podendo ser inclusive utilizado como recurso de tratamento por ETCC.



**Figura 5:** Aparelho estimulador ENDOPHASY3 – D, utilizado na pesquisa, uso e propriedade da UNIP- campus Brasília. Foto do autor

-O sujeito permaneceu sentado, com pernas e braços apoiados.

-A estimulação foi realizada com 1 mA em um tempo total de 20 minutos.

-Após os 20 minutos a estimulação com corrente direta cortical (ou estimulação *sham*) foi interrompida, o aparelho desligado e os eletrodos retirados..

#### 4.5 CONTROLE DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

-Antes da sessão de ETCC , foram colhidos os dados de pressão arterial e freqüência cardíaca dos voluntários da pesquisa.

-Os dados 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 conforme foto abaixo.

-O membro superior direito foi utilizado para coleta dos dados, sendo o aparelho posicionado no pulso direito do voluntario.



**Figura 6:** Aparelho para aferir a pressão modelo G-TECH de propriedade do autor.

- Imediatamente após terminada a sessão de ETCC e retirada os eletrodos , foram aferidos novamente os parâmetros cardiovasculares de pressão arterial e freqüência cardíaca.
- Os dados foram anotados em planilha de acompanhamento.

#### 4.6 CONTROLE DOS PARÂMETROS DE DOR

- Antes e após a sessão de ETCC foi avaliado o limiar de dor do paciente através do sistema de algômetro de pressão *FORCE DIAL FDK 20* da *WAGNER INSTRUMENTS*, sendo calibrado de fábrica não necessitando de calibração extra, conforme figura abaixo.



**Figura 7:** Algômetro *FORCE DIAL FDK 20* da *WAGNER INSTRUMENTS* utilizado na coleta dos dados. Propriedade do pesquisador

-Este aparelho foi utilizado para medir em Kg/Força o momento exato em que o voluntário relatava dor quando foi pressionado o terço médio do trapézio superior, alternando-se os lados na avaliação. Antes da estimulação, o trapézio direito era avaliado e após a estimulação o trapézio esquerdo era avaliado.

- A algometria de pressão é validada como forma de avaliação da dor usando-se célula de força para quantificar o momento da dor, teste muito aplicado por Fisher que utiliza como parâmetro o ponto gatilho. Em nosso trabalho utilizamos o ponto gatilho do trapézio superior pela facilidade de aplicação (55-59)

- Após a sessão de ETCC o procedimento de avaliação do limiar de dor foi repetido.

- Os dados foram anotados em planilha de acompanhamento.

#### 4.7 CONTROLE DOS PARÂMETROS DE TEMPERATURA TÍMPÂNICA E DA PALMA DA MÃO

- Antes e após sessão de ETCC foram colhidos os dados da temperatura do o e da palma da mão direita e temperatura timpânica dos voluntários da pesquisa. Para avaliação da temperatura da palma da mão direita, utilizamos o equipamento *ELECTRO-THERM DIGITAL THERMOMETER mod. TM99A*, conforme figura abaixo.

- O Sensor térmico foi fixado na palma da mão do paciente para coleta dos dados, ficando fixado durante todo o procedimento.

- Como padronização foi anotada a temperatura antes da ETCC e o temperatura imediatamente após a interrupção do estímulo.



**Figura 8:** Aparelho termômetro digital para medir a temperatura da mão. Modelo *ELECTRO-THERM DIGITAL THERMOMETER mod. TM99A*. Propriedade do pesquisador.



A temperatura timpânica foi colhida através do termômetro timpânico modelo *THERMOSCAN PLUS IRT 3520*, Braun, Alemanha, graduado em graus Celsius, conforme figura abaixo, alternando-se uma medida do tímpano direito e com outra do tímpano esquerdo, randomizando-se o ouvido inicial.

- A proteção auricular foi trocada para cada paciente.

-Foram registradas três medidas seguidas para cada avaliação: três coletas para temperatura basal e três coletas para temperatura final por sujeito, sendo calculada a média da temperatura. Abaixo figura do termômetro



**Figura 9:** termômetro timpânico modelo *THERMOSCAN PLUS IRT 3520*, Braun, Alemanha. Propriedade do pesquisador

#### 4.8 CONTROLE DOS PARÂMETROS DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

- O paciente não era informado deste procedimento, a avaliação da frequência respiratória era realizada sem a percepção do paciente.

- A avaliação respiratória seguiu o princípio da avaliação clínica padronizada, sendo que o paciente permanecia sentado de forma confortável (na posição deitada o deslocamento das vísceras comprime o diafragma e pode resultar em alterações no padrão respiratório) com a área do tórax o mais visível possível de forma que as excursões respiratórias (inspiração e expiração) pudessem ser visualizadas.

- Foi contabilizada somente uma excursão (na pesquisa utilizamos a inspiração).

- A contagem do tempo foi feita por cronômetro e o número de excursões respiratórias registrado pelo próprio pesquisador.

## 5 RESULTADOS

A tabela 2 apresenta os resultados do presente trabalho. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis analisadas.

**Tabela 2. Média (desvio padrão) das variáveis mensuradas nos dois grupos. Os resultados do teste t para amostras independentes aparecem nas colunas finais. 25 participantes foram avaliados em cada grupo.**

	Grupo		Dif média	IC 95% da Dif		t	p
	Controle	Experimental		Lim Inf	Lim Sup		
<b>Idade</b>	31,2 (12,4)	29,8 (10)	1,4	-5,0	7,8	0,453	0,653
<b>PA Sistólica</b>							
Basal	122,6 (16,1)	124,8 (12,2)	-2,2	-10,3	5,9	-0,545	0,588
Final	119,7 (13,3)	120,8 (13,6)	-1,1	-8,7	6,6	-0,284	0,778
<b>PA Diastólica</b>							
Basal	80,4 (13,4)	80,5 (8,2)	-0,1	-6,4	6,2	-0,025	0,980
Final	79,4 (11,8)	79,1 (8,8)	0,3	-5,7	6,2	0,095	0,925
<b>Temperatura</b>							
Basal	23,1 (2)	22,8 (2,6)	0,4	-1,0	1,7	0,571	0,571
Final	24 (2,9)	23,8 (3,3)	0,2	-1,6	1,9	0,225	0,823
<b>Temp Timpânica</b>							
Basal	35,8 (0,6)	35,8 (0,7)	0,0	-0,4	0,4	0,067	0,947
Final	35 (2,9)	35,5 (2)	-0,5	-1,9	1,0	-0,651	0,518
<b>Freq Cardíaca</b>							
Basal	74,4 (8,1)	72,2 (10)	2,2	-3,0	7,4	0,853	0,398
Final	74,7 (7,1)	73,7 (13,1)	1,0	-5,0	7,0	0,335	0,739
<b>Dor</b>							
Basal	4,2 (0,9)	4,2 (0,7)	0,0	-0,4	0,4	0,037	0,971
Final	4,3 (1)	4,4 (0,8)	-0,1	-0,7	0,4	-0,537	0,593
<b>Freq Respiratória</b>							
Basal	15,1 (2,4)	15,1 (1,9)	0,0	-1,2	1,2	0,000	1,000
5'	15,1 (2)	15,4 (1,6)	-0,3	-1,3	0,8	-0,540	0,592
10'	15 (2,1)	15,3 (1,9)	-0,3	-1,4	0,8	-0,500	0,620
15'	14,6 (2,4)	15 (1,8)	-0,4	-1,6	0,8	-0,666	0,509
20'	14,7 (2,2)	15,3 (1,9)	-0,6	-1,8	0,6	-1,048	0,300
25'	14,4 (2)	15,2 (1,9)	-0,8	-1,9	0,3	-1,440	0,156
<b>Cortisol*</b>							
Basal	21,8 (5)	14,7 (5,9)	7,1	-0,9	15,1	2,050	0,074
Final	16,3 (5,7)	11,3 (5,4)	5,0	-3,1	13,1	1,421	0,193

Dif: Diferença; Lim Inf: limite inferior; Lim Sup: Limite superior; PA: Pressão arterial; Temp: Temperatura; Freq: Frequência;  
\*: Amostras coletadas em 5 sujeitos de cada grupo (n=10).

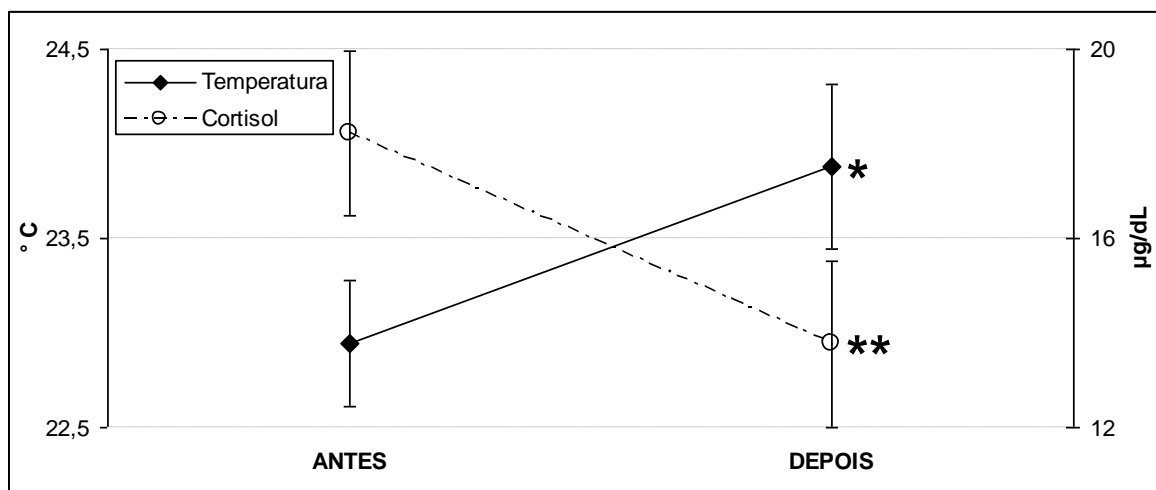
Com a intenção de fazer uma descrição detalhada das respostas fisiológicas encontradas nos voluntários, os resultados foram analisados mediante um modelo de ANOVA de desenho misto. Para esta análise foram utilizados os fatores Grupo (dois níveis, medida entre-sujeitos) e Tempo (medida repetida com dois níveis, exceto para Freqüência Respiratória) (tabela 3).

**Tabela 3.** Média (desvio padrão) das variáveis mensuradas antes (Basal) e depois (Final) do procedimento. Os resultados do teste de ANOVA (desenho misto) para o fator Tempo (medida repetida) aparece nas colunas finais. 25 participantes foram avaliados em cada grupo.

	<i>Medida</i>		<i>Dif média</i>	<i>IC 95% da Dif</i>		<i>F</i>	<i>p</i>
	<i>Basal</i>	<i>Final</i>		<i>Lim Inf</i>	<i>Lim Sup</i>		
<b>PA Sistólica</b>	123,7 (14,2)	120,2 (13,3)	3,5	0,0	7,1	4,003	0,051
<b>PA Diastólica</b>	80,5 (11)	79,3 (10,3)	1,2	-0,7	3,2	1,554	0,219
<b>Temperatura</b>	22,9 (2,3)	23,9 (3,1)	-0,9	-1,6	-0,3	8,695	0,005
<b>Temp Timpânica</b>	35,8 (0,6)	35,3 (2,5)	0,5	-0,2	1,2	2,216	0,143
<b>Freq Cardíaca</b>	73,3 (9,1)	74,2 (10,5)	-0,9	-3,7	1,8	0,452	0,505
<b>Dor</b>	4,2 (0,8)	4,3 (0,9)	-0,1	-0,2	0,0	3,448	0,069
<b>Freq Respiratória*</b>	15,1 (2,1)	14,8 (2)	0,4	-0,3	1,0	2,103	0,085
<b>Cortisol†</b>	18,2 (6,4)	13,8 (5,8)	4,5	2,7	6,2	33,300	<0,001

Dif: Diferença; Lim Inf: limite inferior; Lim Sup: Limite superior; PA: Pressão arterial; Temp: Temperatura; Freq: Freqüência; \*: O valor Final é o valor aos 25'. O valor de F e p são os valores da análise das 6 medidas. †: Amostras coletadas em 5 sujeitos de cada grupo (n=10).

As médias de cortisol foram também diferentes entre os tempos ( $F_{1, 8}=33,300$ ,  $p<0,001$ ). O nível de cortisol antes do procedimento foi expressivamente maior em comparação ao nível de depois (Figura 10). Não houve efeito do Grupo ( $F_{1, 8}=3,162$ ,  $p=0,113$ ), nem da interação Grupo  $\times$  Tempo ( $F_{1, 8}=1,881$ ,  $p=0,207$ ).



**Figura 10.** Médias  $\pm$  erro padrão das variáveis Temperatura e Cortisol, medidas antes e depois da aplicação de corrente contínua. n=50. \*: Antes<Depois,  $p=0,005$ . \*\*: Antes>Depois,  $p<0,001$

Não houve efeito significativo do fator Grupo ( $F_{1, 48}=0,219$ ,  $p=0,642$ ), nem da interação entre os dois fatores ( $F_{1, 48}=0,101$ ,  $p=0,752$ ). Da mesma forma, as médias de limiar de dor antes foram menores em comparação a depois do procedimento ( $F_{1, 48}=3,448$ ,  $p=0,069$ ). Não foi observado efeito do Grupo ( $F_{1, 48}=0,081$ ,  $p=0,777$ ), nem da interação dos dois fatores ( $F_{1, 48}=1,453$ ,  $p=0,234$ ).

Já para as variáveis de Pressão arterial diastólica, Temperatura timpânica, frequência cardíaca e frequência respiratória (vide figuras 17 e 18) não foram encontradas efeitos significativos de nenhum dos fatores nem da sua interação ( $F$ 's<2,103,  $p$ 's>0,085).

Houve também diferenças com significância estatística marginal entre as médias de Pressão Arterial Sistólica e Dor (conforme tabela 3). O nível de pressão arterial sistólica antes do procedimento foi maior que depois ( $F_{1, 48}=4,003$ ,  $p=0,051$ )

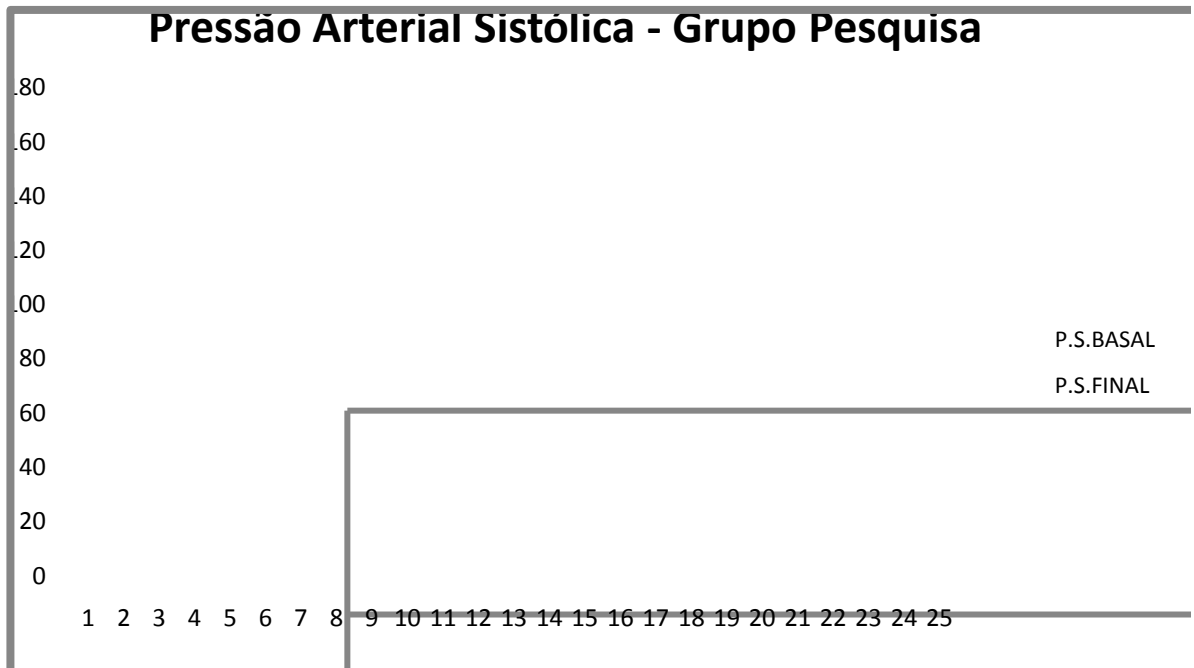


Figura 11 – Dados da pressão arterial sistólica coletados dos voluntários antes e após ETCC

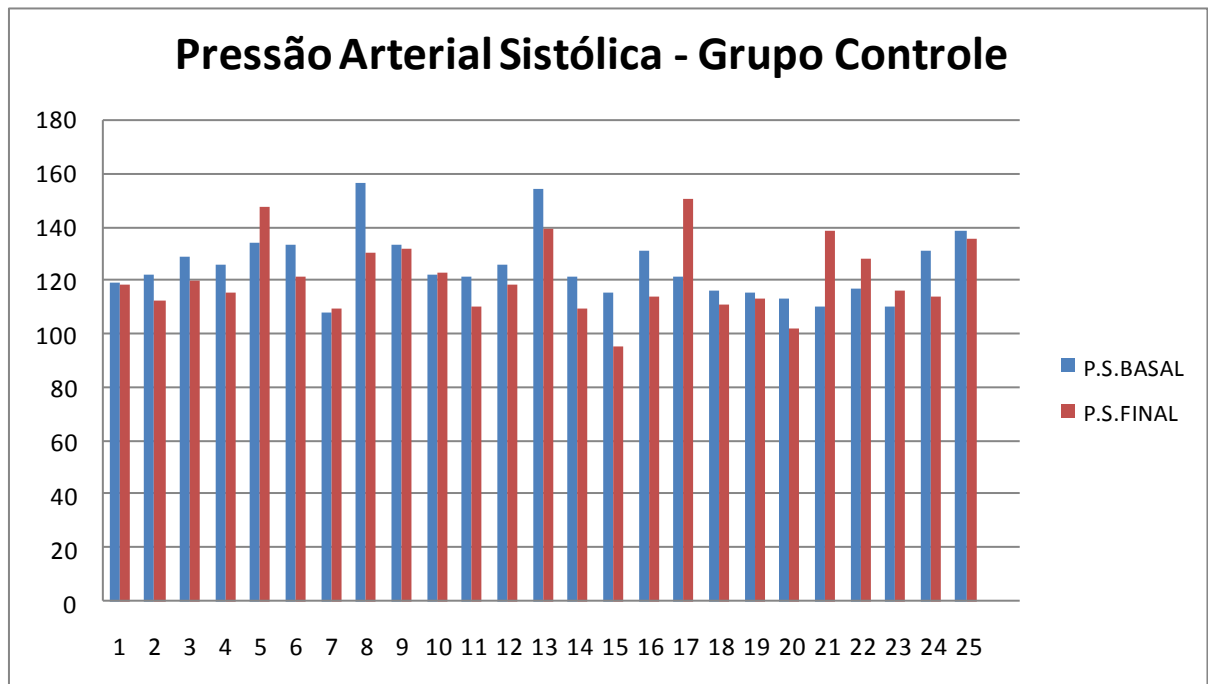
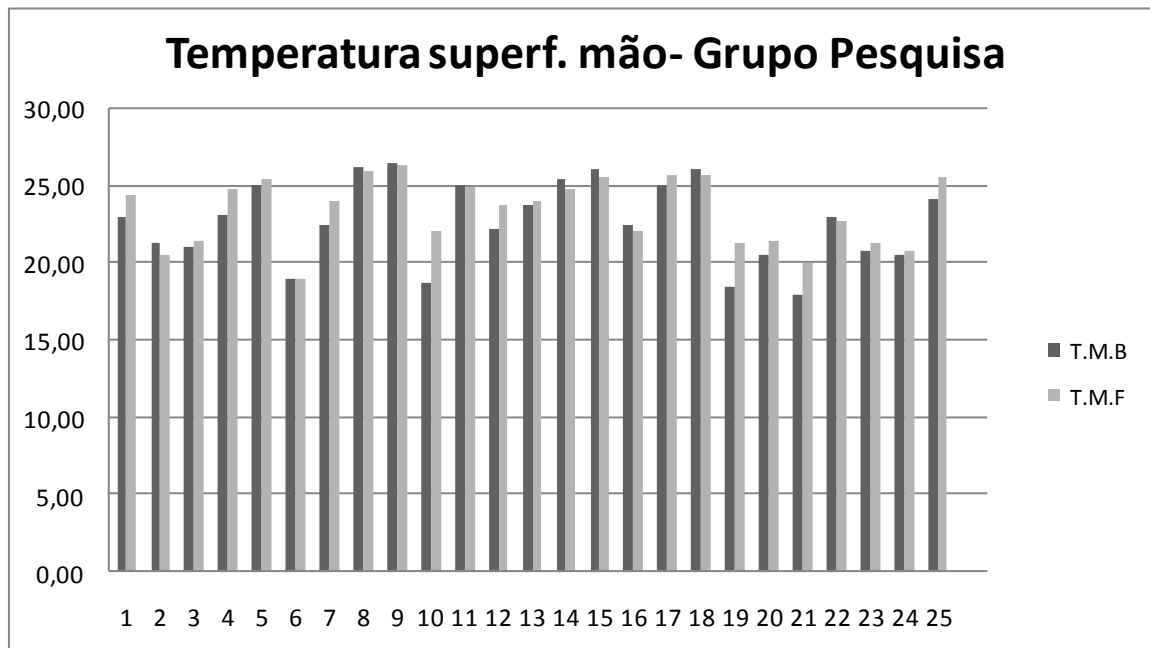
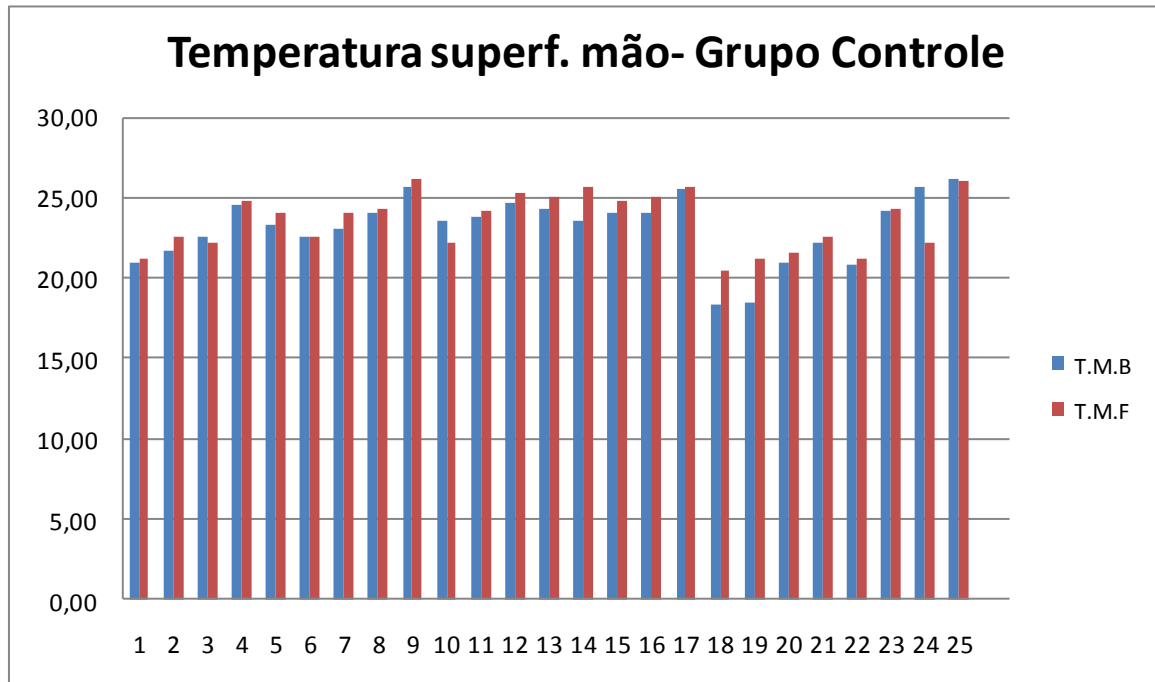


Figura 12 – Dados da pressão arterial sistólica coletados dos voluntários antes e após ETCC na modalidade simulado(*sham*)

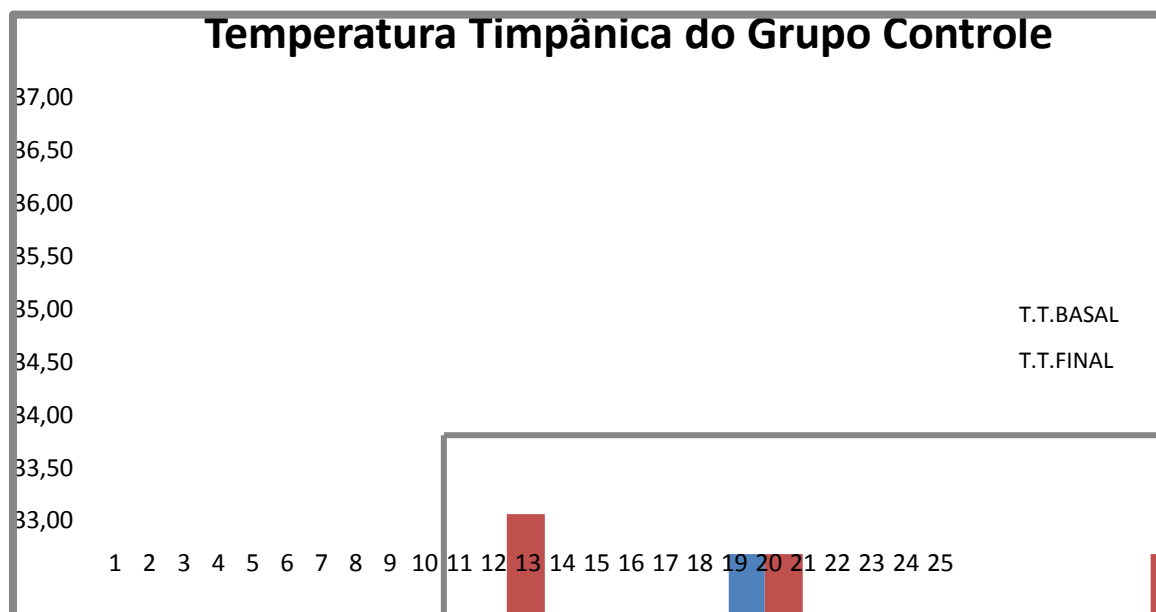
Os resultados dessa análise mostraram que houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias de Temperatura antes e depois da estimulação com corrente contínua ( $F_{1, 48}=8,695$ ,  $p=0,005$ ). A média de Temperatura depois do procedimento foi superior à média antes dele (Figura 10). Não foram encontrados efeitos significativos do fator Grupo ( $F_{1, 48}=0,165$ ,  $p=0,686$ ) nem da interação Grupo  $\times$  Tempo ( $F_{1, 48}=0,085$ ,  $p=0,772$ )



**Figura 13** – Resultados obtidos na avaliação da temperatura da mão antes e após ETCC

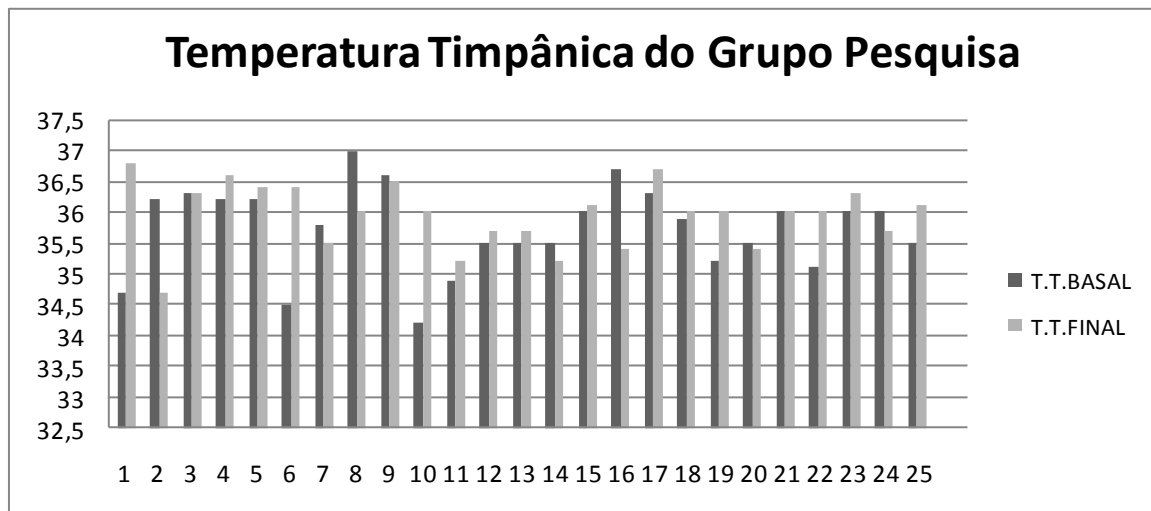


**Figura 14** - Resultados obtidos na avaliação da temperatura da mão antes e após ETCC na modalidade simulado(*sham*)

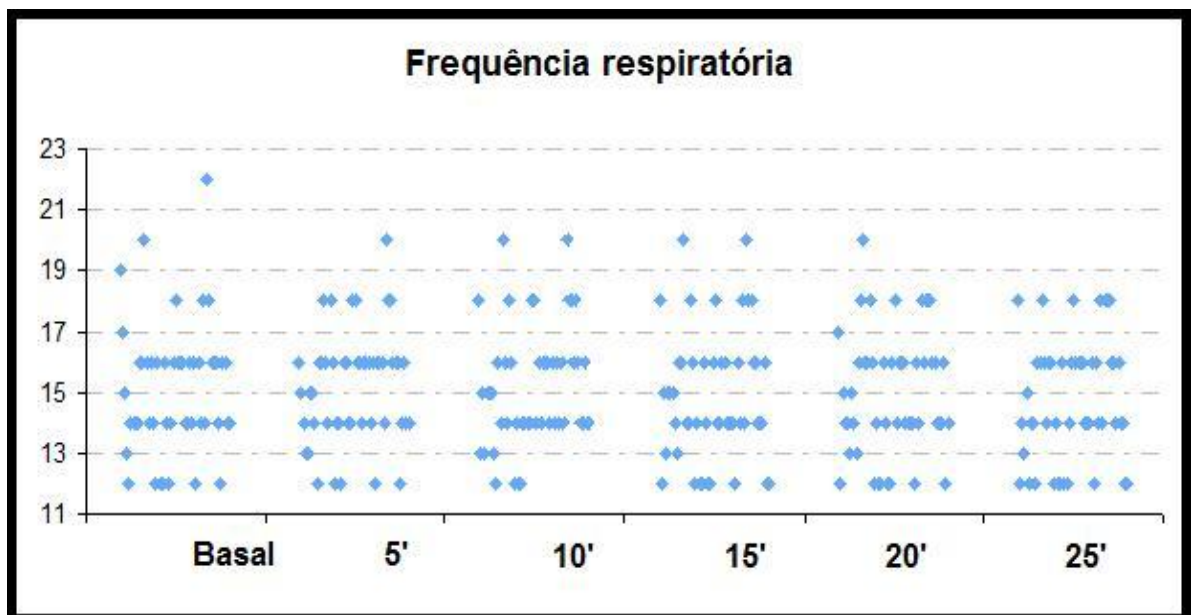


**Figura 15** - Resultados obtidos na avaliação da temperatura timpânica antes e após ETCC na modalidade simulado(*sham*)

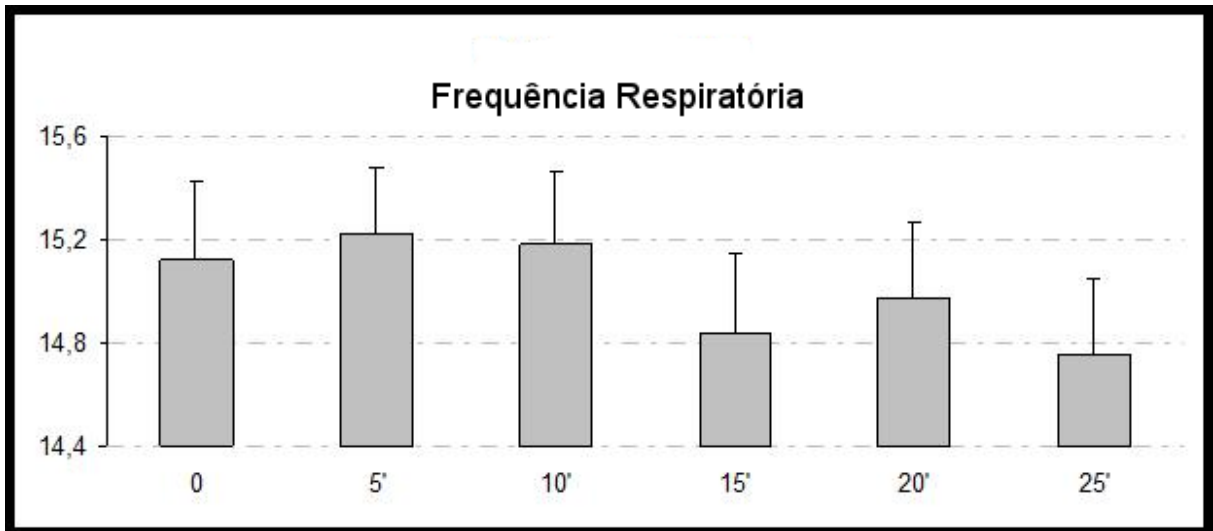




**Figura 16** - Resultados obtidos na avaliação da temperatura timpânica no grupo pesquisa



**Figura 17** – Resultado obtido da avaliação da frequência respiratória dos voluntários da pesquisa, tanto grupo controle quanto grupo pesquisa



**Figura 18** – Resultado obtido da avaliação da frequência respiratória dos voluntários da pesquisa, tanto grupo controle quanto grupo pesquisa

## 6 DISCUSSÃO

Com os resultados obtidos e conforme a tabela 2, podemos confirmar mais um aspecto da segurança da utilização da ETCC. Os resultados obtidos aplicam-se à utilização da técnica “cefálo-cefálica”, mais comumente utilizada nas pesquisas desta natureza. Sendo a ETCC relativamente nova e tendo muitos trabalhos abordando o assunto, a pesquisa com seres humanos está cada vez mais comum. Fazer uma pesquisa onde vai haver estimulação elétrica no córtex humano naturalmente gera uma ansiedade natural para quem não conhece o procedimento, portanto alguns resultados podem ser atribuídos aos fatores de ansiedade decorrente do estudo. Todos os voluntários estão participando de uma pesquisa pela primeira vez e isto também gera expectativa que não é simplesmente pelo tipo de pesquisa e sim por estar participando de um ensaio clínico, portanto não podemos atribuir as respostas por estresse simplesmente ao fato da pesquisa ser com ETCC pois a mesma é indolor e não causa nenhum desconforto, e sim à ansiedade natural de quem vai participar de uma pesquisa importante pela primeira vez.

Segundo Cogiamanian et al(16), a Hipertensão arterial sistêmica (HAS) figura em números crescentes como causa de mortes no mundo, associada a outros fatores de risco. Por ser de fisiopatologia desconhecida, a hipertensão essencial tem sido extensivamente estudada, porém nenhuma causa subjacente para a hipertensão essencial tem sido determinada. Entre os muitos mecanismos putativos para desenvolvimento da HAS, o papel do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso autônomo (SNA), tem sido cada vez mais investigado(16). O controle neural do sistema cardiovascular é, de fato, um processo complexo que envolve várias estruturas em diferentes níveis do SNC e SNA, da medula espinhal e de regiões do córtex cerebral; o córtex motor pode influenciar, estimulando o centro de controle cárdio-respiratório no tronco encefálico. Embora o SNA regule a pressão arterial pelo simpático e parassimpático, permitindo o ajuste de curto prazo da frequência cardíaca e da pressão arterial em resposta à modificação de postura, volume sanguíneo e respiratório, o SNC está envolvido na regulação a longo prazo da função cardiovascular - na verdade, um crescente corpo de evidências apoia o seu papel na patogênese de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca; também, condições psiquiátricas como o estresse mental crônico, a depressão e os

transtornos do pânico estão associados com um risco aumentado de desenvolvimento de HAS (16) .

Cogiamanian et al(16) apresenta a hipótese de que a ETCC poderia diminuir os níveis da pressão arterial sistólica, sendo uma possível ferramenta terapêutica para a H.A. essencial.

Em nossa pesquisa ocorreu uma diminuição dos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica que a princípio pareceria evidenciar seu potencial terapêutico, entretanto o grupo controle também teve diminuição nos níveis da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, podendo ser atribuído este evento simplesmente à ansiedade provocada nos voluntários submetidos à pesquisa, antes da estimulação. No decorrer da estimulação, sendo ela indolor, os níveis de ansiedade diminuíram e com isso ocorreu uma diminuição paralela nos níveis da pressão arterial. Outros dados obtidos na pesquisa indicam esta tendência à redução do tônus simpático relacionado à ansiedade, como o aumento da temperatura da mão, que indicaria vasodilatação posterior a uma vasoconstrição simpática provocada pelo estresse ou ansiedade pré-estimulação e diminuição dos níveis de cortisol após a ETCC, conforme demonstrado na tabela 2 e 3 . Estes achados, entretanto, embora demonstrem ausência de efeitos hipotensores ou hipertensivos da ETCC com os parâmetros utilizados, não inviabilizam totalmente a sua futura potencial aplicação para modulação da pressão arterial, já que a técnica pode ter outras formas de aplicação além da estimulação no córtex motor; além disso, a hipertensão pode estar associada a outros fatores como dor crônica , transtornos psiquiátricos e estresse mental, potencialmente passíveis de tratamento pela ETCC; finalmente, a intensidade do estímulo pode ser diferente, variando entre 1 e 2 mV nas técnicas mais usuais, bem como o tempo de estimulação e o número de sessões. A tabela 3 demonstram os resultados obtidos nas medidas de pressão arterial sistólica dos voluntários da pesquisa. As figuras 11 e 12 demonstram os resultados obtidos nas medidas de pressão arterial sistólica dos voluntários da pesquisa.

Dentro dos parâmetros utilizados em nossa pesquisa, não evidenciamos alterações no sistema simpático decorrentes da ETCC que pudessem justificar um efeito sobre os níveis de pressão arterial. Recomendamos novos estudos com base nas variáveis citadas anteriormente.

As regiões anterior e medial do hipotálamo regulam a função parassimpática. O estímulo destas áreas hipotalâmicas determina o aumento das respostas vagais e sacrais, vasodilatação periférica, aumento do tônus e da motilidade vesical e do trato digestivo (53). As regiões lateral e posterior do hipotálamo regulam a função simpática. Quando estas áreas do hipotálamo são estimuladas, observam-se as respostas de combate ou fuga típicas da reação simpática: piloereção, taquicardia, vasoconstricção, sudorese, dilatação pupilar, aumento da pressão sanguínea e da frequência respiratória, e inibição dos movimentos peristálticos viscerais (53). A vasoconstricção e a sudorese são mecanismos importantes para os ajustes da temperatura corporal. Não foi evidenciada em nossa pesquisa a existência de uma relação entre a ETCC e a temperatura central (timpânica). O estímulo simpático necessário a uma resposta efetiva, deveria provocar um aumento na temperatura central (timpânica), decorrente de uma resposta de vasoconstricção periférica, ocasionando uma diminuição no fluxo sanguíneo para os vasos periféricos e menor irradiação de calor para o ambiente. Dentro dos distúrbios provocados pela estimulação simpática encontramos a Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) (60) que tem como característica no diagnóstico a avaliação da temperatura da palma da mão, caracterizada por alteração da temperatura entre outros fatores. A avaliação da temperatura da mão *Thermal Sensory Testing Quantitative* (61) que utiliza um termômetro digital superficial faz parte da avaliação clínica. O aumento significativo da temperatura da mão com a redução da ansiedade em ambos os grupos avaliados determina que a ETCC não interfere na resposta de controle da temperatura, apesar da estimulação cortical ( figura 10).

A redução da temperatura da mão registrada nos voluntários da pesquisa pode ser resultado de *estresse* ou ansiedade/tensão antes da estimulação. Essa

hipótese é corroborada por outros resultados, tais como diminuição da frequência cardíaca, cortisol plasmático e pressão arterial, tanto no grupo controle quanto no grupo pesquisa.

A termorregulação na temperatura central é realizada por um sistema de controle fisiológico, que consiste em termorreceptores centrais e periféricos, um sistema de condução aferente, o controle central de integração dos impulsos térmicos e um sistema de respostas eferentes levando a respostas compensatórias. O controle termorregulatório é semelhante no homem e na mulher, mas diminui no idoso e em pacientes gravemente enfermos.(53)

A resposta comportamental é a resposta termorregulatória quantitativamente mais eficaz, porém vários outros mecanismos, também eficazes, são importantes, como a resposta vasomotora, que se caracteriza pela vasodilatação em resposta ao calor e pela vasoconstrição e piloereção em resposta ao frio; o tremor, que aumenta o consumo de oxigênio e a taxa metabólica em resposta ao frio; e a sudorese em resposta ao calor (53, 62)

Estudos em humanos e outros primatas demonstraram que a realização de tarefas que causam ativação assimétrica fisiológica dos hemisférios cerebrais resulta em redução da temperatura timpânica (TT) ipsilateral ao hemisfério cerebral mais ativo. É possível que patologias que interfiram de modo assimétrico com o grau de atividade cerebral causem alterações similares da TT. Recentemente, foi publicado um estudo normativo da diferença normal aceitável de TT entre os tímpanos de um mesmo indivíduo em repouso(53-54) (63).

Segundo o fabricante, em caso de falha na colocação da sonda ou sujeira no leitor, ou de bateria fraca, o termômetro acusaria erro, não permitindo qualquer medição; como foi obtida a média de 3 (três) avaliações para cada medição (basal e final)(63) sem qualquer alteração por parte do aparelho, acreditamos ter feito a coleta o mais próximo da normalidade. Problemas como cerume excessivo e infecção de ouvido não atrapalham a medição, e além disso nenhum dos nossos voluntários apresentava tais condições. A avaliação da temperatura timpânica serve como meio de detecção de possíveis alterações do sistema termorregulador central, relacionadas ao uso de ETCC. Não evidenciamos tais alterações, mesmo porque

não foi relatado por nenhum voluntário a sensação de calor ou frio (Controle comportamental da temperatura), o que nos leva a crer que a ETCC, no que tange o controle central da temperatura não teve efeito significativo.

Os efeitos autonômicos agudos da estimulação transcraniana por corrente contínua foram estudados por Vandermeeren et al em 2010 (5). Esses autores relatam um caso de depressão da respiração, com estimulação 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 desejada ). Esse tipo de montagem é diferente da estimulação “céfalo-cefálica” que utilizamos neste estudo (ambos os eletrodos sobre o crânio, sendo a região supra-orbital contralateral à área cerebral de interesse assumida como relativamente inerte). Esses autores não encontraram, num estudo posterior especificamente desenhado para avaliar efeitos sobre os centros respiratórios centrais, quaisquer efeitos deletérios sobre o padrão respiratório dos sujeitos experimentais. Nosso trabalho, além de utilizar outra montagem de eletrodos, é mais abrangente que o de Vandermeere, mas também não encontramos variações significativas de aumento ou depressão da frequência respiratória, tanto no grupo controle quanto no grupo pesquisa(figura 17). A resposta de *estresse* ou ansiedade observada em outros dados analisados parece não ter tido influência no padrão respiratório dos voluntários, que se mantiveram dentro do padrão normal de ventilação (12 a 20 incursões respiratórias por minuto) (54), com exceção de um único voluntário, que na avaliação basal apresentou um quadro de aumento da ventilação (hiperpnéia) conforme demonstra figura 17, porém, o quadro ocorreu antes da estimulação ETCC, portanto, sem relação com os efeitos da pesquisa. Essa falta de influência da ETCC sobre o padrão respiratório pode ser devida ao fato de que o centro pneumotáxico está localizado no bulbo e ponte, e sofre mais influências químicas do que de interneurônios do córtex motor. Podemos citar como fatores influentes na resposta respiratória o reflexo de insuflação de *Hering-Bauer* que tem origem na distensão das paredes musculares dos brônquios e bronquíolos, onde seus receptores estimulados enviam resposta pelo nervo vago em direção ao bulbo. O excesso de dióxido de carbono ou de íons de hidrogênio estimula o centro respiratório diretamente, produzindo grande intensificação dos sinais inspiratórios e

expiratórios enviados aos músculos respiratórios. Após preocupação inicial com o caso isolado de depressão respiratória, Vandermeeren concluiu, após seu estudo detalhado posterior, que a aplicação da ETCC no padrão cefálico-braquial é segura

A figura 18 mostra a frequência ventilatória dos voluntários da pesquisa nos tempos determinados para avaliação com desvio-padrão, demonstrando um ligeira tendência à redução na frequência respiratória dos voluntários a partir dos 15 minutos de estimulação, mantendo-se dentro do padrão de normalidade, tanto no grupo *sham* quanto no de pesquisa, o que demonstra ausência de risco de indução de quadros de apnéia ou de hiperventilação pela ETCC.

A avaliação do limiar de dor mostrou aumento, o que poderia corroborar diversos estudos sobre o efeito da ETCC no tratamento de quadros dolorosos (1, 4, 9, 12, 29, 41, 44, 64-66). A escolha da montagem céfalo-cefálica e utilização da corrente anódica como forma de estimulação está de acordo com os principais estudos já realizados sobre o potencial dessa técnica como ferramenta terapêutica. Entretanto, nosso resultado não foi significativo e ocorreu tanto no grupo controle quanto no experimental, devendo-se, portanto, a outros fatores que não a aplicação da ETCC.

Devemos, portanto, fazer algumas considerações sobre os trabalhos com dor: o fato dos trabalhos terem sido realizados com voluntários diagnosticados com dor, de ter sido aplicado um número maior de sessões entre a primeira coleta e a segunda, da dor ser subjetiva e sua melhora avaliada de forma também subjetiva em alguns casos, com a aferição da melhora da qualidade de vida.

Em nossa pesquisa obtivemos resultados de aumento no limiar de dor nos dois grupos, com um percentual maior para o grupo experimental, o que não vai determinar uma melhora no quadro de dor. Na maioria dos trabalhos publicados foram realizadas múltiplas sessões de ETCC para obtenção de aumento no limiar de dor, o que nos leva a crer que no presente estudo o tempo de aplicação e principalmente o número de sessões (apenas uma) foi realmente limitado para a avaliação deste item. Além disso, por utilizarmos voluntários sem dor crônica, existe uma dificuldade na percepção do quadro doloroso por parte do voluntário, o que



poderia dificultar a avaliação da dor antes e depois, o que não ocorre nos voluntários de dor crônica que conseguem avaliar perfeitamente as alterações no seu quadro de dor, tanto para melhor quanto para piora no quadro.

Boggio et al (67) realizaram estudo da percepção da dor em voluntários sadios após ETCC e obtiveram resultados significativos na diminuição da percepção de dor, i.e., elevou-se o limiar sensitivo de dor, comparado ao de um grupo controle. Sua metodologia não foi semelhante à nossa, pois o estímulo doloroso provocado por Boggio et al foi o elétrico e não mecânico como fizemos em nossa pesquisa. A avaliação do efeito sobre o limiar doloroso não foi, entretanto, o nosso objetivo principal, já que esse efeito da ETCC está bem documentado na literatura, com protocolos que incluem sessões repetidas de tratamento.

A natureza da dor tem sido recentemente ligada à regulação da homeostase do corpo e sua relação com o afeto, produzindo estresse fisiológico e iniciando programas complexos para restaurar a homeostase. Devido à complexidade do sistema Hipotálamo-pituitário-adrenal (Hpa) e considerando seu papel fundamental na resposta a estressores, a compreensão da alteração específica nos níveis de cortisol ajuda a estabelecer as conexões entre a disfunção dos sistemas neuroendócrinos e sua recuperação (68).

O cortisol é parte de um grupo de hormônios produzidos pelas glândulas supra-renais: a glicocorticóides (GC). Landys e cols. (69-70) explicam que os GCs têm um rápido aumento desde o início até os níveis máximos em poucos minutos de perturbação, sugerindo a importância desses hormônios na regulação imediata do estado fisiológico. Em particular, os GCs parecem ter um papel central em suprimir processos quando em níveis elevados e redirecionar os esforços para a sobrevivência e recuperação (68).

A compreensão das vias através das quais cérebro e o sistema neuroendócrino se comunicam é essencial para o conceito de estresse e de como o corpo reage diante de quaisquer estressores. O sistema nervoso autônomo, que administra a si próprio e é dividido em sistema nervoso simpático e parassimpático, está envolvido com a preparação do organismo para responder em situações de emergência e situações de desafios. O organismo sob tensão normalmente eleva os

níveis de GC, tornando-se uma importante ferramenta para os profissionais de saúde usá-lo como um parâmetro para a avaliação da presença do estresse. (68).

Os voluntários da pesquisa apresentaram redução significativa dos níveis de cortisol nas análises obtidas após as sessões de estimulação (conforme figura 10), determinando uma relação tênue com os níveis de ansiedade. Sendo o cortisol um medidor do nível de estresse podemos determinar uma ausência de influência da ETCC nos resultados, já que as alterações ocorreram também no grupo controle. A dose de estimulação elétrica de 1 mA utilizada em nossa pesquisa talvez não venha a ser suficiente para gerar uma alteração suficiente no organismo que possa afetar os níveis de controle homeostático das glândulas supra renais.

Resultados como diminuição da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial e aumento da temperatura da mão, são reflexos do organismo buscando seu equilíbrio (homeostase) sem que a ETCC tenha efeitos claros neste processo. Conforme as colocações de Landys e colaboradores sobre os rápidos efeitos do desequilíbrio homeostático frente a estímulos perturbadores, podemos determinar que as respostas nas análises de cortisol podem ser melhor observadas em pacientes com estes estímulos tais como depressão ou dor crônica. A própria avaliação do nível de dor pode ter influenciado no desequilíbrio do cortisol assim como a ansiedade pré avaliação. Recomendamos uma avaliação mais aprofundada com pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

A ETCC anódica sobre o córtex motor, usando a montagem "céfalo-cefálica" , empregada na maioria dos estudos publicados até o momento, não causou quaisquer efeitos autonômicos ou perturbações da termorregulação clinicamente significativas nos participantes. As únicas mudanças significativas ocorreram independentemente da aplicação de estimulação real ou *sham*. Tais alterações foram provavelmente o resultado de ansiedade e de um maior nível de excitação antes do procedimento: níveis mais altos de cortisol sérico devido à ativação simpática e temperaturas mais baixas da pele das mãos resultante da vasoconstricção periférica.

Isto está em contraste com relatos iniciais, em 1960 (71-72), de efeitos colaterais ocasionais, tais como náuseas, palidez e dificuldades respiratórias em pacientes submetidos à estimulação bilateral do couro cabeludo, com uma referência não-cefálica na coxa. Pode-se argumentar que os efeitos colaterais autonômicos são mais prováveis com uma montagem não-cefálica. No entanto, em um estudo recente, Vandermeeren et al (5) utilizaram também uma montagem com uma referência extracefálica e não encontraram efeitos autônomicos ou cárdio-respiratórios da ETCC. Accornero e colaboradores (73), usando outra montagem "não-clássica" (pescoço-ínion) não encontraram alterações na temperatura corporal durante ETCC ou 20 minutos após em voluntários saudáveis, mas eles não monitoraram a frequência respiratória.

Nas alterações do limiar de dor, a estimulação transcraniana se mostrou efetiva, porém, apesar de ter sido marginalmente significativo o resultado, os pacientes podem apresentar variações quanto ao ponto de dor, variações estas relacionadas ao lado de dominância, alterações de posturas ou até mesmo variações na própria tensão muscular, o que poderia diferenciar os lados analisados, em sendo a dor subjetiva, a própria interpretação do que é a dor para o paciente pode ser diferenciada. Por não ser o objetivo principal de nossa pesquisa, recomendamos uma melhor exploração do efeito sobre a dor artificialmente produzida, incluindo um tempo

maior de estimulação, mais sessões e incluindo pacientes com dor no processo de pesquisa.

A ETCC anódica sobre o córtex motor, com uma referência cefálica apresenta-se como uma técnica clinicamente segura e sem efeitos autonômicos ou termorregulatórios clinicamente detectáveis quando realizada em voluntários normais; são necessários mais estudos para descartar possíveis complicações em pacientes com estados preexistentes de disautonomia, hipotermia ou hipertermia, assim como naqueles com doenças neurológicas ou uso de drogas que atuam sobre o sistema nervoso autônomo.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, et al. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain*. 2009 Oct;25(8):691-5.
2. Sadleir RJ, Vannorsdall TD, Schretlen DJ, Gordon B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*. 2010 Jul 15;51(4):1310-8.
3. Cambiaghi M, Velikova S, Gonzalez-Rosa JJ, Cursi M, Comi G, Leocani L. Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *Eur J Neurosci*. 2010 Feb;31(4):704-9.
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. 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.
6. Tecchio F, Zappasodi F, Assenza G, Tombini M, Vollaro S, Barbati G, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *J Neurophysiol*. 2010 Aug;104(2):1134-40.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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 4;2083-9.
12. 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.
13. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*. 2009 Apr;6(2):244-50.
14. Plewnia C. Brain Stimulation: New Vistas for the Exploration and Treatment of Tinnitus. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Jul 8;j1755
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009 Jun;120(6):1033-4.
19. 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.

20. 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.
21. Parent A. Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci*. 2004 Nov;31(4):576-84.
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. Sabbatini RME. A história da estimulação elétrica cerebral. *Revista Cérebro & Mente*, Fevereiro 2004. Acesso 18 de novembro 2010; disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/>
24. BRASIL NETO J. Plasticidade do córtex cerebral humano como revelada por estimulação magnética transcraniana. *Rev psiquiatr clín*. 2004:216-20.
25. 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.
26. Berlim MT, Dias Neto V, Turecki G. Transcranial direct current stimulation: a promising alternative for the treatment of major depression?. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 May;31 Suppl 1:S34-8.
27. Paulus W. International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Feb;106(9):143-4.
28. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Unipolar vs. Bipolar Depressive Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Sep 17;35(1):96-101
29. Antal A, Paulus W. [Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain]. *Schmerz*. 2010 Apr;24(2):161-6.
30. Sequeira H, Viltart O, Ba-M'Hamed S, Poulain P. Cortical control of somato-cardiovascular integration: neuroanatomical studies. *Brain Res Bull*. 2000 Sep 1;53(1):87-93.

31. Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1991 Jan 15;303(3):355-74.
32. Tavares RF, Antunes-Rodrigues J, de Aguiar Correa FM. Pressor effects of electrical stimulation of medial prefrontal cortex in unanesthetized rats. *J Neurosci Res*. 2004 Aug 15;77(4):613-20.
33. Antal A, Lang N, Boros K, Nitsche M, Siebner HR, Paulus W. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb Cortex*. 2008 Nov;18(11):2701-5.
34. Tarasova SV, Amelin AV, Skoromets AA. Fluvoxamine, amitriptyline and transcranial electrostimulation of the brain in the treatment of chronic daily headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2008;108(6):43-6.
35. Neto OA CC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor: Princípios e prática*. Porto alegre-RS: artmed; 2009.
36. Malinen S, Vartiainen N, Hlushchuk Y, Koskinen M, Ramkumar P, Forss N, et al. Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 6;107(14):6493-7.
37. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Jun;68(3):433-51.
38. Sheps DS, Sheffield D. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 8:12-6; discussion 7-8.
39. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Kaye D, et al. Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:338-48.
40. Babcock JC, Green CE, Webb SA, Yerington TP. Psychophysiological profiles of batterers: autonomic emotional reactivity as it predicts the antisocial spectrum of behavior among intimate partner abusers. *J Abnorm Psychol*. 2005 Aug;114(3):444-55.



41. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul.* 2008 Oct;1(4):337-44.
42. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti S, Tufik S, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Practice.* 2007;4:297-306.
43. Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev.* 2007 Dec;56(2):346-61.
44. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3988-98.
45. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand.* 2010 Aug 19;123(3):147-59
46. Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, Vecchi V, Bonifazi S, Ceravolo MG, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Word Retrieval in Healthy and Nonfluent Aphasic Subjects. *J Cogn Neurosci.* 2010 Oct 14; 15-21.
47. Kim SJ, Kim BK, Ko YJ, Bang MS, Kim MH, Han TR. Functional and histologic changes after repeated transcranial direct current stimulation in rat stroke model. *J Korean Med Sci.* 2010 Oct;25(10):1499-505.
48. Vernieri F, Assenza G, Maggio P, Tibuzzi F, Zappasodi F, Altamura C, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke.* 2010 Sep;41(9):2087-90.
49. Polanowska K, Seniow J, Czlonkowska A. Rules of application and mode of action of transcranial direct current stimulation in neurorehabilitation: primary motor cortex. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 Mar-Apr;44(2):172-80.
50. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1229-36.

51. Nitsche M, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114:2220-2.
52. Ganagon WF. *Fisiologia Médica*. 22° ed. RJ: Mc Graw; 2007.
53. Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 11° ed. elsevier, editor. São Paulo: elsevier; 2006.
54. O'sullivan SB. *Fisioterapia : avaliação e tratamento*. manolo ed. São paulo - SP2010.
55. Fischer AA. Documentation of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988 Apr;69(4):286-91.
56. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987 Jul;30(1):115-26.
57. Fischer AA. Reliability of the pressure algometer as a measure of myofascial trigger point sensitivity. *Pain*. 1987 Mar;28(3):411-4.
58. Fischer AA. Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 Nov;67(11):836-8.
59. Kraus H, Fischer AA. Diagnosis and treatment of myofascial pain. *Mt Sinai J Med*. 1991 May;58(3):235-9.
60. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010 Aug;150(2):268-74.
61. Krumova EK, Frettlow J, Klauenberg S, Richter H, Wasner G, Maier C. Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2008 Nov 15;140(1):8-22.
62. Ferreri F, Curcio G, Pasqualetti P, De Gennaro L, Fini R, Rossini PM. Mobile phone emissions and human brain excitability. *Ann Neurol*. 2006 Aug;60(2):188-96.

63. Landa DC, Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, Uribe C. Normative study of tympanic infrared thermometry: a non-invasive index of asymmetric cerebral activity. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Mar;66(1):50-2.
64. Knotkova H, Cruciani RA. Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain. *Methods Mol Biol*. 2010;617:505-15.
65. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain*. 2010 May;11(5):436-42.
66. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006 May;122(1-2):197-209.
67. 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.
68. Silva LMdR, Raquel Vitola. Chronic pain, stress and their psychoneuroimmunologic implications: a literature review : *Aletheia*; (28). 2008;28:11-20.
69. Landys MM, Ramenofsky M, Wingfield JC. Actions of glucocorticoids at a seasonal baseline as compared to stress-related levels in the regulation of periodic life processes. *Gen Comp Endocrinol*. 2006 Sep 1;148(2):132-49.
70. Landys MM, Goymann W, Schwabl I, Trapschuh M, Slagsvold T. Impact of season and social challenge on testosterone and corticosterone levels in a year-round territorial bird. *Horm Behav*. 2010 Jul;58(2):317-25.
71. Lippold O LD, Monte-Silva KK et al. Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol* 2007. 1964;204(1):462-6.
72. Redfearn J LO, Costain R. A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders.

. British Journal of Psychiatry 1964. 1964;110:773-85.

73. Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res*. 2007 Apr;178(2):261-6.