

## Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento da Hipertensão: Uma Hipótese Plausível?

*Transcranial Direct Current Stimulation in the Management of Hypertension: A Plausible Hypothesis?*

Fernando Zanela da Silva Arêas,<sup>1</sup> Elizangela Kuster,<sup>1</sup> Lenon Corrêa de Souza,<sup>2</sup> Wagner Jorge Ribeiro Domingues,<sup>2</sup> João Siqueira,<sup>3</sup> Luíz Henrique Aquino Serudo,<sup>4</sup> Guilherme Peixoto Arêas<sup>3</sup>

Universidade Federal do Espírito Santo – Neurociências – Ciências Fisiológicas,<sup>1</sup> Vitória, ES – Brasil

Universidade Federal do Amazonas – Instituto de Educação em Ciências Sociais e Zootecnia,<sup>2</sup> Manaus, AM – Brasil

Universidade Federal do Amazonas – Departamento de Fisiologia,<sup>3</sup> Manaus, AM – Brasil

Universidade Federal do Amazonas,<sup>4</sup> Manaus, AM – Brasil

A hipertensão arterial (HAS) é a doença crônica mais prevalente em todo o mundo,<sup>1</sup> sendo um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular.<sup>2</sup> Dentre as diversas variáveis que controlam a pressão arterial (PA), aquelas que interagem diretamente com os mecanismos neurais envolvem múltiplas áreas do sistema nervoso central (SNC).<sup>3</sup>

A relação entre a atividade cerebral e a hipertensão foi demonstrada por estudos neurofisiológicos em animais, mostrando que a estimulação elétrica ou química direta de diferentes estruturas do cérebro e do córtex cerebral pode modificar significativamente a PA e a frequência cardíaca (FC).<sup>4-6</sup>

Além disso, os sistemas simpático e renal parecem contribuir para as alterações vasculares que ocorrem inicialmente na hipertensão, como aumento da resistência vascular basal mantida pelo remodelamento dos vasos e redução do número de vasos.<sup>7</sup> Ademais, a redução da PA periférica normalmente falha em reverter as alterações na função, estrutura e organizações cerebrais associadas à doença, sugerindo que as influências no cérebro não são secundárias à elevação da PA.<sup>7</sup> As causas iniciais exatas da hipertensão permanecem obscuras, e a origem multifatorial é a principal hipótese. Assim, não podemos dizer que o cérebro inicia a hipertensão, mas é claro que a hipertensão prejudica o funcionamento do cérebro. Portanto, mais estudos são necessários para confirmar se a hipertensão se origina principalmente como uma doença cerebral ou uma doença da vasculatura periférica.

A revisão de Jennings e Zanstra (2009)<sup>7</sup> demonstra que a hipertensão está associada ao suporte do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) alterado para o processamento cognitivo.

### Palavras-chave

Hipertensão; Sistema Nervoso Autônomo; Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea

**Correspondência:** Luíz Henrique Aquino Serudo •

Universidade Federal do Amazonas – Departamento de Ciências Fisiológicas – Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200. CEP 69067-005, Coroado I, Manaus, AM – Brasil

E-mail: luizhenriquea.s.lh@gmail.com

Artigo recebido em 15/03/2023, revisado em 19/06/2023, aceito em 17/07/2023

Em suma, a hipertensão parece induzir uma leve redução do FSC, que pode ser mais acentuada nas regiões frontal e subcortical.

Dada a relação entre PA e atividade cortical, as técnicas de estimulação cerebral parecem ser uma ferramenta potencialmente útil a ser explorada. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é um tipo de técnica de estimulação cerebral não invasiva (ECNI) que se refere à aplicação de uma corrente contínua através de um par de eletrodos de superfície (ânodo e cátodo).<sup>3</sup>

Estudos em animais e humanos forneceram informações sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos da ETCC na neuroplasticidade e mostraram que a ETCC pode induzir alterações específicas na atividade neuropsicológica, psicofisiológica e motora, dependendo da área cerebral alvo.<sup>8</sup> No entanto, uma revisão sistemática mostrou que a heterogeneidade dos estudos impossibilitou a extração de evidências conclusivas sobre os efeitos da ECNI nos sistemas cardiovascular e autonômico.<sup>9</sup> Isso ocorre principalmente porque a maioria dos estudos existentes foi desenvolvida para entender a segurança da ECNI usando parâmetros cardiovasculares e não para estudar a conexão cérebro-coração.<sup>3</sup>

As técnicas de ECNI que têm sido mais intensamente estudadas em relação ao sistema nervoso autônomo e cardiovascular são a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a ETCC. A ETCC modula a atividade espontânea da rede neural aplicando correntes elétricas fracas em diferentes áreas corticais.<sup>3</sup> No nível neuronal, o principal mecanismo de ação é a indução de alterações dependentes da polaridade na excitabilidade cortical.<sup>10</sup>

Embora o posicionamento dos eletrodos ainda não esteja totalmente resolvido devido a influências em áreas adjacentes após o estímulo, o seguinte posicionamento é o International EEG 10-20 System. É onde um eletrodo ânodo e um eletrodo cátodo são colocados na pele visando a modulação de uma área focal pré-determinada do córtex.<sup>8</sup>

A principal teoria é que a ECNI poderia modular o fluxo simpático do tronco cerebral a partir da atividade neural de áreas corticais autônomas, como o córtex sensorio-motor, o córtex pré-frontal medial (CPFM) e o córtex insular ou regiões hipotalâmicas por meio de projeções do córtex pré-frontal. O CPFM pode ser o alvo mais adequado para

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230100>

a aplicação da ECNI, pois possui várias projeções para as principais localizações do tronco encefálico envolvidas na função autonômica e também porque a estimulação elétrica e química direta do CPFM está associada a respostas simpáticas inibitórias. Nesta estrutura, pode-se supor que a aplicação de ETCC anódica de excitabilidade aumentada ativaria essa área-alvo, que modularia a PA por inibição da atividade simpática.<sup>11</sup>

Portanto, a justificativa para nossa hipótese é que o uso de ETCC pode ser capaz de modular a PA sistêmica por meio de estímulos no córtex cerebral.<sup>12</sup> Dessa forma, procuramos elucidar, de forma experimental, o melhor entendimento desse mecanismo de controle e investigar uma possível nova alternativa para o controle da PA e tratamento da hipertensão.

Um primeiro estudo de Rodrigues et al.<sup>13</sup> composto por 13 participantes com HAS, avaliou a efetividade de uma intervenção aguda de ETCC. Confirmou-se a hipótese de que uma única sessão de ETCC pode reduzir a atividade simpática e melhorar a modulação autonômica cardiovascular levando a uma redução da PA por 24 horas.

Outro estudo que avaliou a eficácia a curto prazo da ETCC em 20 participantes foi realizado por Silva-Filho et al.<sup>14</sup> onde os autores observaram redução da PA sistólica e diastólica durante o sono e três horas após a intervenção. No entanto, nada sugeriu mudanças significativas nos valores de variabilidade.

Um terceiro estudo de Rodrigues et al.<sup>15</sup> envolveu 13 participantes com HAS resistente. Com um intervalo de pouco menos de 1 mês, avaliou uma intervenção aguda e uma intervenção de curto prazo. Durante a intervenção aguda, observou-se que a estimulação leva à redução dos valores hemodinâmicos, como débito cardíaco, resistência vascular periférica e PA sistólica, diastólica e média. Esses resultados foram mantidos 24 horas após a estimulação. Em contraste, a intervenção de curto prazo não forneceu evidências suficientemente fortes de redução dos valores hemodinâmicos ligados à PA, mas a modulação autonômica teve respostas positivas após as sessões.

Todos os autores citados encontraram dificuldades não relatadas na realização dos estudos. No entanto, um ponto comum entre os artigos é que os resultados às vezes são inconclusivos, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra, curto tempo de intervenção e não padronização do protocolo de aplicação.

O córtex cerebral é uma estrutura fundamental para o controle cardiovascular, pois o sistema nervoso está relacionado ao controle da PA e à patogênese de diversas formas de hipertensão.<sup>11</sup> Também é importante destacar o papel do hipotálamo, especificamente o núcleo paraventricular, na mediação das respostas endócrinas e autonômicas que mantêm a pressão sanguínea e a homeostase do fluido corporal por meio de fenótipos neuronais distintos que controlam os eixos endócrinos e o fluxo simpático. Embora existam alguns tratamentos para hipertensão, uma porcentagem substancial de pacientes

sofre de hipertensão “resistente a medicamentos”, uma condição associada ao aumento da ativação cerebral dos receptores de angiotensina, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e níveis elevados de vasopressina.

Evidências mostram que os neurônios aumentam a expressão do receptor de angiotensina Tipo 1a localizado dentro da lâmina terminal por meio da regulação endócrina e respostas comportamentais que estão envolvidas na manutenção da homeostase cardiovascular, revelando assim conexões excitatórias funcionais entre os neurônios sensíveis à angiotensina nos terminais da lâmina e os neurônios da vasopressina no núcleo paraventricular do hipotálamo, indicando ainda que a ativação desse circuito aumenta a PA. Assim, esses neurônios também podem ser um alvo promissor para a terapia anti-hipertensiva.<sup>16</sup>

Por fim, resultados de estudos em animais obtêm ampla margem de melhora na aplicação das técnicas de ECNI. Assim, a aplicação dessas técnicas em humanos para pesquisas e tratamentos clínicos poderiam ser baseados nos achados que faremos para otimizar e refinar o protocolo de estimulação.<sup>14</sup>

## Agradecimentos

Agradeço ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) – Edital N. 010/2021 – CT&I ÁREAS PRIORITÁRIAS.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Arêas FZS, Kuster E, Serudo LHA, Arêas GP; Obtenção de financiamento: Arêas GP; Redação do manuscrito: Arêas FZS, Kuster E, Souza LC, Siqueira J, Serudo LHA, Arêas GP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arêas FZS, Kuster E, Souza LC, Domingues WJR, Siqueira J, Serudo LHA, Arêas GP.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo de Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

### Referências

1. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar COM et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Soc Bras Cardiol. Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
2. Perumareddi P. Prevention of Hypertension Related to Cardiovascular Disease. *Prim Care.* 2019;46(1):27-39. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.005.
3. Makovac E, Thayer JF, Ottaviani C. A Meta-Analysis of Non-Invasive Brain Stimulation and Autonomic Functioning: Implications for Brain-Heart Pathways to Cardiovascular Disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):330-41. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.001.
4. Burns SM, Wyss JM. The Involvement of the Anterior Cingulate Cortex in Blood Pressure Control. *Brain Res.* 1985;340(1):71-7. doi: 10.1016/0006-8993(85)90774-7.
5. Owens NC, Verberne AJ. Regional Haemodynamic Responses to Activation of the Medial Prefrontal Cortex Depressor Region. *Brain Res.* 2001;919(2):221-31. doi: 10.1016/s0006-8993(01)03017-7.
6. Tavares RF, Antunes-Rodrigues J, Corrêa FM. Pressor Effects of Electrical Stimulation of Medial Prefrontal Cortex in Unanesthetized Rats. *J Neurosci Res.* 2004;77(4):613-20. doi: 10.1002/jnr.20195.
7. Jennings JR, Zanstra Y. Is the Brain the Essential in Hypertension? *Neuroimage.* 2009;47(3):914-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.072.
8. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul.* 2012;5(3):175-95. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
9. Schestatsky P, Simis M, Freeman R, Pascual-Leone A, Fregni F. Non-Invasive Brain Stimulation and the Autonomic Nervous System. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(9):1716-28. doi: 10.1016/j.clinph.2013.03.020.
10. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the Human Motor Cortex Through the Scalp. *Neuroreport.* 1998;9(10):2257-60. doi: 10.1097/00001756-199807130-00020.
11. 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;74(2):332-6. doi: 10.1016/j.mehy.2009.08.037.
12. Arêas FZDS, Arêas GPT. Why not Think about Non-Invasive Brain Stimulation to Control Blood Pressure? *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):349-350. doi: 10.36660/abc.20200639.
13. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, Ministro G, Ferreira-Melo SE, Castaño JB, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Autonomic Nervous System and Reduces Ambulatory Blood Pressure in Hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(4):320-7. doi: 10.1080/10641963.2021.1871916.
14. Silva-Filho E, Albuquerque J, Bikson M, Pegado R, Santos AC, Brasileiro-Santos MS. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Associated with an Aerobic Exercise Bout on Blood Pressure and Autonomic Modulation of Hypertensive Patients: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Auton Neurosci.* 2021;235:102866. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102866.
15. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, Ministro G, Ferreira-Melo SE, Castaño JB, et al. Acute and Short-Term Autonomic and Hemodynamic Responses to Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Resistant Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:853427. doi: 10.3389/fcvm.2022.853427.
16. Frazier CJ, Harden SW, Alleyne AR, Mohammed M, Sheng W, Smith JA, et al. An Angiotensin-Responsive Connection from the Lamina Terminalis to the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Evokes Vasopressin Secretion to Increase Blood Pressure in Mice. *J Neurosci.* 2021;41(7):1429-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1600-20.2020.

