

# Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico

CDD. 20.ed. 796.022

Alexandre Hideki OKANO\*  
Rafael Ayres MONTENEGRO\*\*  
Paulo de Tarso Veras FARINATTI\*\*  
Li Min LI\*\*\*  
André Russowsky BRUNONI\*\*\*\*/\*\*\*\*\*  
Eduardo Bodnariuc FONTES\*\*\*

\*Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

\*\*Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

\*\*\*Departamento de Neurologia, Universidade Estadual de Campinas.

\*\*\*\*Hospital Universitário, Universidade de São Paulo.

\*\*\*\*\*Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

## Resumo

O avanço tecnológico das últimas décadas tem proporcionado o uso eficaz de técnicas não-invasivas na neuromodulação cerebral. Atualmente, as principais técnicas de neuromodulação são a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Por meio de revisão da literatura, o presente estudo aborda: a) história da estimulação cerebral; b) mecanismos de ação estudados através da neurofisiologia motora, farmacologia, neuroimagem e animais experimentais; c) perspectivas de aplicações da estimulação cerebral para promoção da saúde e melhoria do desempenho físico, incluindo o controle autonômico cardíaco e hipotensão pós-exercício, o controle de apetite e a modulação da fadiga e desempenho físico; e d) aspectos de segurança referentes ao uso da ETCC. Dessa forma, a ETCC parece ser uma técnica efetiva e segura para modular a função cerebral e podemos vislumbrar algumas perspectivas de aplicação no âmbito da ingestão alimentar, saúde cardiovascular e desempenho físico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estimulação cerebral; Neuromodulação; Fadiga; Desempenho; Hipotensão pós-exercício; Sistema nervoso autônomo; Apetite.

## Introdução

Com os avanços tecnológicos, técnicas não-invasivas para modular a função cerebral vêm sendo desenvolvidas, dentre as quais se destaca a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)<sup>1-6</sup>. Basicamente, coloca-se um eletrodo sobre a região cerebral que se deseja estimular e outro em regiões cerebrais supra-orbitais ou ombro contralateral. Posteriormente, é imposta uma corrente elétrica contínua (0,4 - 2 mA) por um período de 3-20 minutos a fim de modificar a excitabilidade cortical. O estímulo de corrente anódica aumenta a excitabilidade cortical enquanto que o estímulo de corrente catódica tem o efeito inibitório<sup>7-10</sup>.

A estimulação transcraniana não-invasiva tem sido cada vez mais utilizada por médicos e neurocientistas para alterar deliberadamente o estado funcional do cérebro humano. A ETCC é considerada uma intervenção neuromoduladora que induz alterações na excitabilidade do córtex motor humano<sup>3,7-9</sup>. O tecido exposto é polarizado e a ETCC modifica a excitabilidade

neuronal espontânea e a atividade elétrica do potencial de repouso da membrana<sup>2,7</sup>. Se a estimulação é aplicada durante nove minutos ou mais, estas alterações na excitabilidade podem persistir por uma hora ou mais<sup>2,7</sup>.

A aplicação desta promissora técnica de neuromodulação possui um vasto campo de aplicabilidade, podendo ser utilizado na melhoria da aprendizagem motora implícita<sup>11</sup>, estendendo-se ainda ao tratamento de diferentes distúrbios neurológicos como a doença de Parkinson<sup>5,12-13</sup>, nos sintomas de Alzheimer<sup>5,12-13</sup>, após acidente vascular cerebral<sup>14</sup>, dor crônica<sup>15</sup>, depressão<sup>16</sup>, modulação do controle autonômico cardíaco<sup>17</sup>, sensações de apetite<sup>18</sup> e desempenho motor<sup>19</sup>.

O presente artigo tem como objetivo abordar os aspectos da estimulação transcraniana por corrente contínua no que concerne: a) história da estimulação cerebral; b) mecanismos de ação; c) perspectiva de aplicações da estimulação cerebral para promoção da saúde e melhoria do desempenho físico; e d) aspectos de segurança.

## História da estimulação cerebral

Os primeiros registros do uso da corrente elétrica por cientistas da área da saúde para fins terapêuticos foram feitos entre 43-48 depois de Cristo, onde médicos estudiosos descobriram que descargas elétricas feitas por peixes elétricos colocados enrolados na cabeça de pacientes, desencadeavam efeitos entorpecentes, aliviando, imediatamente, a dor de cabeça dos mesmos (Scribonius Largus, 1529 citado por PRIORI<sup>4</sup>). Além disso, descobriram que, o fato desse peixe ser oriundo do meio marítimo e, portanto, apresentar solução salina no seu meio exterior fazia com que o contato entre o animal e o paciente apresentasse baixa resistência à corrente elétrica<sup>20</sup>.

Por meio destas descobertas, vários outros achados foram registrados. Entre os principais estudiosos envolvidos estão Luigi Galvani, que descobriu e nomeou a corrente galvânica, e Alessandro Volta que realizou a descoberta da pilha voltaica, além de reconhecer que o estímulo elétrico, em durações variadas, poderia evocar diferentes efeitos fisiológicos (Volta, 1923 citado por PRIORI<sup>4</sup>). Como consequência, este tipo de corrente elétrica, foi amplamente utilizada a fim de minimizar efeitos patológicos de portadores de distúrbios mentais.

Neste sentido, técnicas foram geradas com o propósito do gerenciamento de distúrbios mentais. Uma dessas técnicas descobertas se denominou terapia eletroconvulsiva, inventada por Bini e Cerletti da Universidade de Roma. Porém, esta técnica estimulava o paciente a ter eventos convulsivos, o que traziam riscos associados à saúde do paciente, fazendo com que seu uso fosse abortado posteriormente. Para maiores informações quanto ao histórico do uso de correntes elétricas como ferramenta de modulação cerebral, consultar vastas revisões de literatura feitas por BOGGIO<sup>20</sup> e PRIORI<sup>4</sup>.

Com isso, crescentes foram os interesses na formulação de técnicas que modulassem a polarização cerebral, caracterizando técnicas de grande importância para o tratamento de patologias neurológicas, principalmente por serem técnicas não-invasivas. Após várias décadas de estudos e experimentos, atualmente, duas técnicas de neuromodulação tomaram posição de destaque: a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

A EMT teve sua patente feita por Pollacksek e Beer em 1902, com o propósito da aplicação de campos eletromagnéticos sobre o couro cabeludo para o tratamento da depressão e neurose<sup>21</sup> e, também, para estudos de mapeamento do córtex motor,

podendo ser aplicada, de forma totalmente não-invasiva e indolor no ser humano intacto e desperto. Entretanto, o primeiro moderno aparelho de EMT foi desenvolvido por Anthony Barker em 1985<sup>22</sup>.

Esta técnica é regulada por meio do ajuste adequado da frequência e da intensidade dos impulsos magnéticos. Este impulso magnético é gerado por uma bobina que é posicionada sobre a região cortical que será estimulada ou inibida. A utilização de altas frequências é capaz de induzir um aumento duradouro da excitabilidade neuronal da região em foco, ao passo que a EMT de baixa frequência, inversamente, induz uma redução de excitabilidade cortical que perdura por horas ou dias após a aplicação dos estímulos. Porém, a EMT necessita de um mecanismo de refrigeração após o aquecimento da bobina quando utilizada em altas frequências, gerando assim, um alto custo para manuseio de sua aparelhagem<sup>23</sup>.

Já a ETCC, teve sua primeira investigação desenvolvida por PRIORI et al.<sup>1</sup> e se constitui numa técnica de neuromodulação mais simples e menos dispendiosa financeiramente. Esta técnica tem recentemente sido demonstrada ser capaz de induzir mudanças na excitabilidade do córtex motor por até uma hora após o final da estimulação<sup>2,10</sup>. Estas mudanças dependem do tipo de polaridade da corrente elétrica que está sendo aplicada e o tempo de duração do estímulo. A polaridade de corrente anódica é responsável por aumentar a excitabilidade cortical, e a polaridade catódica, é responsável por efeitos contrários, suprimindo a excitabilidade cortical<sup>2</sup>.

A partir do surgimento destas informações científicas, muitas pesquisas utilizando esta inovadora técnica de estimulação cerebral foram conduzidas com intuito de elucidação de efeitos benéficos à saúde humana, principalmente tratamento de diferentes distúrbios neurológicos como a doença de Parkinson<sup>5,12-13</sup>, após acidente vascular cerebral<sup>5,24,25</sup>, depressão<sup>26-29</sup> e dor crônica<sup>5-6,30-31</sup>. No entanto, os resultados disponíveis apontam não apenas para a efetividade clínica e terapêutica da técnica, mas também para a possibilidade de acarretar melhorias no desempenho físico, modulação do controle autonômico cardíaco e da pressão arterial, controle do apetite, diminuição da dor muscular tardia<sup>17-19,32</sup>, entre outros, podendo assim, ser futuramente utilizado em pacientes com disfunções autonômicas (hipertensão arterial, obesidade e diabetes) e como recurso ergogênico para modalidades esportivas.

## Mecanismos de ação

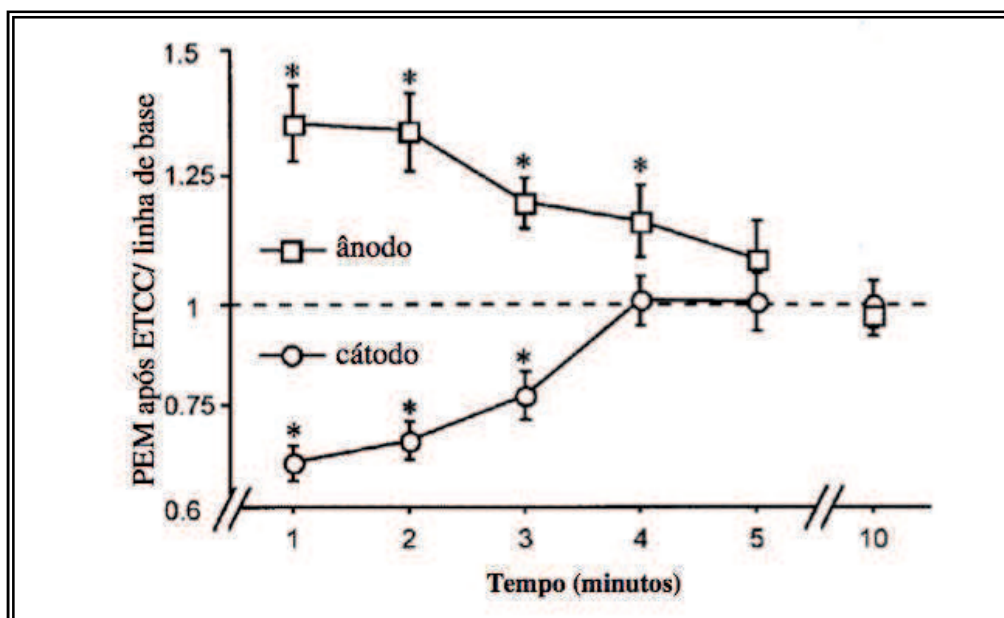
A ETCC é uma técnica não-invasiva transcraniana de neuromodulação cerebral que modifica a atividade cortical de uma região cerebral específica. Distingue-se, ainda, por apresentar efeitos polaridade-dependentes (ou seja, o ânodo tem uma atividade excitatória/facilitatória, e o cátodo tem efeitos contrários) e que perduram além do período de estimulação, podendo estes efeitos persistirem por algumas horas até, clinicamente, por várias semanas, de acordo com os parâmetros de estimulação utilizados<sup>33</sup>. Os mecanismos de ação da ETCC estão sendo evidenciados por uma série de estudos em neurofisiologia, farmacologia, neuropsicologia, neuroimagem e estudos em animais experimentais.

### Neurofisiologia motora

NITSCHKE e PAULUS<sup>2</sup>, em um primeiro estudo, mensuraram as alterações de excitabilidade cortical produzidas pela ETCC anódica e catódica utilizando pulsos magnéticos simples (produzidos por um aparelho de EMT) sobre o córtex motor esquerdo e medindo o potencial evocado motor (PEM) da região estimulada (músculo abdutor do dedo mínimo direito). A hipótese dos autores era que a estimulação anódica seria capaz de aumentar a excitabilidade cortical, o que refletiria, por conseguinte em PEM

maiores (uma vez que a intensidade do estímulo eletromagnético permanece constante). Por outro lado, a estimulação catódica teria efeitos contrários, de diminuição da excitabilidade cortical e, portanto, produziria PEM menores. NITSCHKE e PAULUS<sup>2</sup> testaram alguns protocolos de ETCC, variando a polaridade dos eletrodos (colocados sobre o córtex motor esquerdo e região supra-orbital direita), tempo de estimulação (1 a 5 min) e intensidade (0,2 a 1 mA). Os autores observaram polaridade-dependentes (ânodo aumentava e cátodo diminuía PEM) e, para o ânodo, intensidade-dependentes (quanto maior a intensidade, maior o PEM e maior a duração dos efeitos pós-estimulatórios) além de efeitos que persistiam após a estimulação, conforme descrito na FIGURA 1.

Estes mesmos autores<sup>10</sup> verificaram os efeitos pós-estimulatórios decorrentes de estimulações catódicas mais prolongadas de cinco, sete e nove minutos, usando uma corrente de 1 mA. Eles mostraram que, apesar dos efeitos das estimulações de cinco a sete minutos persistirem por apenas 10 minutos após o término da estimulação, a estimulação de nove minutos gerou efeitos pós-estimulatórios por até 60 minutos (FIGURA 2). Em outro estudo os autores demonstraram que tanto a estimulação anódica quanto catódica, quando aplicadas por 13 minutos, gerava efeitos pós-estimulatórios por 90 minutos<sup>9</sup>.



Os efeitos pós-estimulatórios duraram cerca de cinco minutos.

FIGURA 1 - Efeitos pós-estimulatórios da ETCC anódica e catódica aplicada por cinco minutos a 1 mA. Adaptado de NITSCHKE e PAULUS<sup>2</sup>.

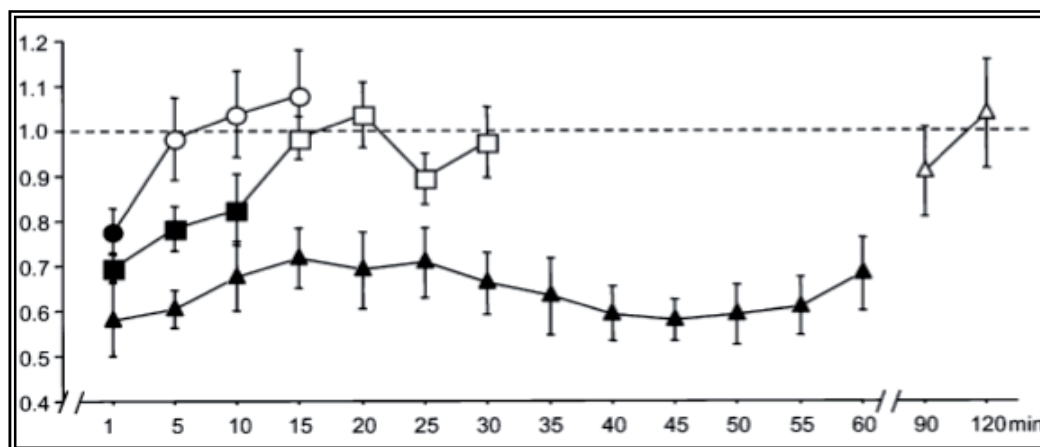


FIGURA 2 - Efeitos pós-estimulatórios da ETCC catódica aplicada por 5 (círculo), 7 (quadrado) e 9 (triângulo) minutos a 1mA. Adaptado de Nitsche et al.<sup>10</sup>.

## Farmacologia

Diversos estudos utilizaram técnicas de mensuração da excitabilidade cortical com EMT de pulso único ou pareado para verificar os efeitos da ETCC associados com

fármacos do tipo antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, benzodiazepínicos e anticolinérgicos, elucidando de modo um pouco mais aprofundado os mecanismos de ação da ETCC. O QUADRO 1 ilustra os principais efeitos de diferentes drogas na ETCC.

QUADRO 1 - Interações farmacológicas da ETCC.

SERT, NET, DAT = transportador da serotonina, noradrenalina e dopamina (respectivamente); NMDA = Ácido n-metil-d-aspartático; GABA = ácido gama-amino-butírico.

| Metabolismo de aminas                           |   |   |
|---|---|---|
| Citalopram                                      | Inibidor SERT                             | Potencialização dos efeitos excitatórios anódicos, efeitos inibitórios catódicos tornaram-se facilitatórios <sup>34</sup> |
| Anfetamina                                      | Inibidor competitivo NET / DAT            | Aumento da duração dos efeitos excitatórios anódicos <sup>35</sup>  |
| L-Dopa  | Precursor da dopamina                     | Efeitos excitatórios anódicos tornaram-se inibitórios, potencialização dos efeitos inibitórios catódicos <sup>36</sup>    |
| Sulpirida                                       | Bloqueador D2                             | Extinção da neuroplasticidade induzida por ETCC <sup>37</sup>   |
| Pergolida                                       | Agonista dopaminérgico                    | Aumento da duração dos efeitos catódicos <sup>37-38</sup>   |
| Metabolismo de monoaminas                       |   |   |
| Lorazepam                                       | Modulador GABA                            | Efeitos anódicos foram retardados, porém aumentados e prolongados <sup>39</sup>   |
| Rivastigmina                                    | Inibidor da colinesterase                 | Extinção dos efeitos anódicos, estabilização dos efeitos catódicos <sup>40</sup>  |
| Dextrometorpan                                  | Antagonista NMDA                          | Extinção dos efeitos anódicos e catódicos <sup>41-42</sup>  |
| D-cycloserine                                   | Agonista NMDA                             | Aumento da duração dos efeitos anódicos <sup>43</sup>   |
| Bloqueadores dos canais dependentes de voltagem |   |   |
| Carbamazepina                                   | Bloqueador dos canais de Na <sup>+</sup>  | Abolição dos efeitos anódicos <sup>41-42</sup> .  |
| Flunarizina                                     | Bloqueador dos canais de Ca <sup>+2</sup> | Efeitos similares às da carbamazepina <sup>42</sup>   |

A partir destes estudos, pode-se concluir que os efeitos anódicos são complexos, envolvendo não só a despolarização da membrana neuronal, mas também a modulação sináptica e a atuação de interneurônios inibitórios (GABAérgicos). Por exemplo, bloqueadores dos canais dependentes de voltagem (carbamazepina, flunarizina) levam à abolição dos efeitos da ETCC anódica<sup>42</sup>, mostrando que o efeito anódico

deve, em parte, estar relacionado à ação destes canais. Além disto, pelo menos os neurotransmissores glutamato, serotonina e dopamina também estão envolvidos na ação da ETCC anódica. O bloqueio dos canais de NMDA (dextrometorpano) e o uso de agonistas NMDA (d-cycloserina) diminui e aumenta, respectivamente, os efeitos da ETCC<sup>41-42</sup>. O canal NMDA é um receptor pós-sináptico inotrópico e

voltagem-dependente de glutamato envolvido na potenciação sináptica de longo prazo. Isto sugere, assim, que os efeitos da ETCC anódica sejam também dependentes de condições favoráveis na sinapse. Ainda, os efeitos pró-excitatórios relacionados ao aumento da atividade serotoninérgica sugere que esta catecolamina esteja especificamente envolvida na plasticidade sináptica induzida pela ETCC<sup>34</sup>. A interação da ETCC com a dopamina, contudo, é mais complexa, sendo inclusive observado um efeito dose-dependente, em forma de U, entre o grau de atividade dopaminérgica e os efeitos da ETCC anódica: por exemplo, MONTE-SILVA et al.<sup>44</sup> mostraram que doses baixas e altas do agonista D2 ropinerol aboliram os efeitos da ETCC anódica, mas não doses médias. Por fim, o uso de drogas GABAérgicas, as quais atuam em interneurônios inibitórios, também interfere na atividade da ETCC<sup>39</sup>. O padrão de diminuição dos pós-efeitos iniciais mas não tardios da ETCC anódica poderia indicar que o aumento da atividade GABAérgica, em um primeiro momento, pode ter hiperpolarizado a membrana de tal forma a abolir o potencial de disparo. Não está claro o porquê dos pós-efeitos mais tardios terem sido mantidos (e ainda prolongados), mas isto poderia indicar relativa depleção GABAérgica, levando a uma facilitação paradoxal. De fato, um estudo de espectroscopia mostrou redução GABAérgica após estimulação anódica<sup>45</sup>.

Os efeitos catódicos, por sua vez, estão relacionados com o potencial de membrana de forma diferente: por exemplo, não há extinção dos seus efeitos com o uso de bloqueadores de canais Na<sup>+</sup> e Ca<sup>+2</sup> voltagem-dependentes, o que vai de acordo com a hipótese de que a estimulação catódica leva à hiperpolarização neuronal (que não depende destes canais). Por outro lado, o bloqueio NMDA, de maneira similar à estimulação anódica, também abole os efeitos catódicos posteriores. Finalmente, os pós-efeitos da ETCC catódica também podem envolver o sistema GABAérgico: apesar de lorazepam não ter interferido nos pós-efeitos catódicos<sup>39</sup>, um estudo de espectroscopia<sup>46</sup> mostrou diminuição da concentração da concentração de GABA após estimulação catódica.

## Neuroimagem

Os efeitos estimulatórios e polaridade-dependentes da ETCC também foram demonstrados em diversas técnicas de neuroimagem. RANGO et al.<sup>46</sup> em um estudo com espectroscopia de prótons avaliando mioinositol, um marcador de atividade neuronal, mostraram aumento na concentração deste marcador

após 30 minutos de estimulação anódica na região estimulada (lobo frontal direito), mas não em áreas mais distantes. Em outro estudo de espectroscopia, CLARK et al.<sup>47</sup> realizaram 30 minutos de estimulação anódica no lobo parietal direito, observando um aumento nos níveis de glutamato e glutamina nestas regiões. Também utilizando espectroscopia, em um desenho cross-over em 15 voluntários saudáveis, um outro estudo verificou que estimulação anódica causava depleção dos níveis de fósforo<sup>31</sup>, indicando depleção energética e, portanto, aumento de atividade neuronal<sup>48</sup>. Finalmente, STAGG et al.<sup>45</sup>, também utilizando espectroscopia, verificaram que a estimulação anódica levava a uma diminuição de níveis de GABA, enquanto que a estimulação catódica levava a redução de atividade glutamatérgica, acompanhada de uma redução de GABA.

De maneira geral, os estudos com ressonância magnética (RM) funcional também corroboram os efeitos polaridade-dependentes da ETCC, porém de forma mais modesta. Em um primeiro estudo, BAUDEWIG et al.<sup>49</sup> investigaram seis voluntários saudáveis, em um desenho randomizado, intra-sujeitos em que estes faziam RM funcional antes e após ETCC catódica e anódica no córtex motor esquerdo, concomitante a uma tarefa de movimentação de polegar. Os autores observaram diminuição da resposta BOLD ("blood oxygenation level dependent") com estimulação catódica, porém sem aumento com a estimulação anódica. Resultados semelhantes foram obtidos por ANTAL et al.<sup>50</sup> que compararam estimulação catódica vs. simulada no córtex visual e também por KIM et al.<sup>51</sup> que mostraram aumento da resposta BOLD na região correspondente ao membro inferior após estimulação anódica. Ainda, PEÑA-GÓMEZ et al.<sup>52</sup> realizaram RM funcional em repouso antes e após 20 minutos de estimulação anódica ou simulada, em dias diferentes, sobre córtex pré-frontal dorsolateral. Eles mostraram, comparando estimulação ativa vs. simulada, aumento na sincronia e conectividade nas áreas relacionadas ao sistema AN ("anticorrelated network", ativo durante a atenção voluntária) e diminuição na sincronia do sistema DMN ("default-mode network", que teoricamente seria o "funcionamento basal" do cérebro na ausência de tarefas). A ativação do AN / desativação do DMN vai de acordo com os efeitos esperados para estimulação anódica do córtex dorsolateral pré-frontal esquerda e subsequente desativação de sistemas anti-correlatos. Com o recém-desenvolvimento de aparelhos de ETCC para uso no interior do aparelho de RM, simultaneamente à aquisição de imagens,

esperam-se novos estudos que possam contribuir tanto para a ETCC, ao aprofundar o entendimento de seus mecanismos de ação, quanto para a RM funcional, ao realizar-se uma estimulação cortical direta na área que é investigada, o que pode ser útil de acordo com a proposta da pesquisa.

### Animais experimentais

Na década de 60, PURPURA e MCMURTRY<sup>53</sup> realizaram um dos primeiros estudos em animais experimentais verificando os efeitos da polarização elétrica no tecido neuronal. Estudando células do trato piramidal de gatos, os pesquisadores observaram que a estimulação anódica levava a um aumento na frequência de disparos (potenciais de ação) no tecido neuronal, enquanto que a estimulação catódica tinha efeito oposto, de diminuição da frequência de disparos, mostrando assim, os efeitos polaridade-dependentes da técnica, como ilustrado na FIGURA 3.

BRUNONI et al.<sup>54</sup> realizaram revisão sistemática de estudos mais atuais com animais experimentais usando técnicas de estimulação elétrica transcraniana relativamente comparáveis às usadas em humanos (ou seja, com um eletrodo colocado sobre a cabeça e outro colocado em outro local do corpo, com a

passagem de uma corrente elétrica entre eles). Os estudos arrolados estão no QUADRO 2.

Como demonstrado no QUADRO 2, os 12 estudos realizados até o momento estimularam regiões diferentes do córtex cerebral, de acordo com os objetivos de cada estudo. No entanto, todos tinham em comum utilizar modelos experimentais para verificar os efeitos fisiológicos e comportamentais induzidos pela estimulação elétrica transcraniana, no qual, em sua maioria, mostraram que a estimulação elétrica do cérebro esteve relacionada a efeitos polaridade-dependentes. Por exemplo, após estimulação anódica houve aumento da atividade cerebral (medida por RM funcional)<sup>56</sup>, do fluxo sanguíneo cerebral<sup>57</sup>, da velocidade da depressão cortical alastrante<sup>29,66</sup> e da excitabilidade cortical motora<sup>58</sup>. Na verdade, apenas um estudo<sup>29</sup> observou efeitos inesperados de aumento da velocidade de DCA (e não diminuição) após ETCC catódica. Contudo, isso pode ser explicado pelos efeitos pós-estimulatórios hiperpolarizantes da estimulação catódica, facilitando a depotenciação de longo prazo, que estaria envolvida na gênese da depressão cortical alastrante. Ainda, todos os estudos mostraram efeitos intensidade-dependentes e pós-estimulatórios, corroborando muitos estudos em humanos que também observaram estes efeitos.

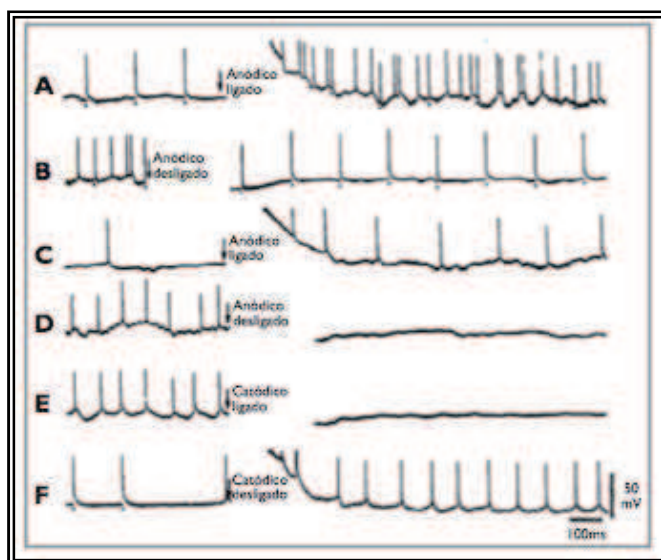


FIGURA 3 - Efeitos polaridade-dependentes da técnica sobre células do trato piramidal de gatos. Adaptado de BOGGIO<sup>20</sup>.

QUADRO 2 - Estimulação elétrica transcraniana em animais experimentais.

| Autor (ano)                    | Medida de desfecho               | Espécime / Gênero | Ativo                            |                         |   | Referência    |                         |                   |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------|---|---------------|-------------------------|-------------------|
|                                |                                  |                   | Localização                      | Área (mm <sup>2</sup> ) | Densidade de corrente (A/m <sup>2</sup> ) | Localização   | Área (mm <sup>2</sup> ) | Duração (min)     |
| TAKANO et al. <sup>56</sup>    | RM funcional                     | 12 machos SD      | Córtex frontal                   | 25                      | 16  | Pescoço       | 100π                    | 10                |
| WACHTER et al. <sup>57</sup>   | Fluxo sanguíneo cerebral         | 8 machos SD       | Território da ACM                | 3,5                     | 28,5                                      | Tórax ventral | 1050                    | 15                |
| CAMBIAGHI et al. <sup>58</sup> | Excitabilidade cortical          | 18 camundongos    | Córtex motor                     | 4,5                     | 55,5                                      | Tórax ventral | 520                     | 10                |
| KAMIDA et al. <sup>59</sup>    | Frequência de convulsões         | 18 machos Wistar  | 1,5 mm D / 2 mm A ao bregma      | 3,5                     | 57,1                                      | Pescoço       | 25π                     | 2 sem, 30 min/dia |
| KIM et al. <sup>60</sup>       | Histologia após oclusão da ACM   | 61 ratos SD       | 3 mm E / 2 mm A linha interareal | 78,5                    | 1,27                                      | Pescoço       | 900                     | 2 sem, 30 min/dia |
| LIEBETANZ et al. <sup>61</sup> | DCA                              | 29 machos Wistar  | Córtex parietal                  | 7                       | 28,5                                      | Tórax ventral | 1050                    | 20                |
| FREGNI et al. <sup>29</sup>    | DCA                              | 32 machos Wistar  | Córtex parietal                  | 7                       | 28,5                                      | Tórax ventral | 1050                    | 20                |
| NEKHENDZY et al. <sup>62</sup> | Dor                              | 31 machos SD      | Córtex frontal                   | N/A                     | N/A                                       | Bi-mastóide   | N/A                     | 45                |
| BEN TAIB e MANTO <sup>63</sup> | Excitabilidade cortical          | 9 machos Wistar   | Córtex motor                     | 7,1                     | 56,3                                      | Região SO     | 0,16π                   | 20                |
| LIEBETANZ et al. <sup>61</sup> | Limiar convulsivo                | 65 machos Wistar  | 3 mm D / 3 mm A do vertex        | 3,5                     | 57,1                                      | Tórax ventral | 1050                    | 15, 30 or 60      |
| LIEBETANZ et al. <sup>64</sup> | Histologia (estudo de segurança) | 62 ratos Wistar   | Córtex frontal                   | 3,5                     | 142, 9 (máximo sem lesão)                 | Tórax ventral | 1050                    | 15 to 270         |
| SCHWEID et al. <sup>65</sup>   | Atenção visual                   | 3 gatos machos    | Córtex occipito-parietal         | 400                     | 5   | Contralateral | 400                     | 20                |

SD = Sprague Dawley; ACM = artéria cerebral média; SO = supra-orbital; D= direito; E= esquerdo; A = anterior; RM = ressonância magnética; DCA = depressão cortical alastrante.

## Perspectiva de aplicações da estimulação cerebral para promoção da saúde e melhoria do desempenho físico

### Controle autônomo cardíaco e hipotensão pós-exercício

Em 1898, Leonard Hill investigou o comportamento da pressão arterial em diversas situações e relatou que a pressão arterial sofreu supressão para valores abaixo dos medidos em repouso após trabalho muscular severo<sup>67</sup>, este efeito, denominado hipotensão pós-exercício (HPE), na última década, vem sendo amplamente estudado após exercícios tanto aeróbios quanto resistidos<sup>68-73</sup>.

Este fenômeno tem sido rotulado como um importante fator protetor gerado pela prática do exercício físico a nível cardiovascular, diminuindo assim, taxas de mortalidade por cardiopatias ou morte súbita.

Logo, a realização periódica de exercícios físicos parece atuar como um agente não-farmacológico no controle de doenças<sup>74-75</sup>, dentre elas a hipertensão arterial sistêmica. A HPE caracteriza-se por uma redução da atividade do nervo simpático (ANS) acompanhado por alterações na sensibilidade vasoconstrictora e liberação de fatores metabólicos locais, especificamente pelo mecanismo histaminérgico que envolve componentes tanto centrais quanto periféricos<sup>76-77</sup>.

No cérebro ocorre uma modulação dos neurônios barosensitivos dentro da medula, envolvendo o núcleo do trato solitário (NTS) e medula ventrolateral rostral com concomitante diminuição da atividade neuronal dentro dos maiores centros cerebrais, incluindo a região talâmica e insular<sup>78-79</sup>. O córtex insular (CI) tem sido

indicado como um dos principais centros responsáveis pela regulação autonômica cardíaca, modulação barorreflexa e regulação da pressão sanguínea<sup>80-83</sup>. Contudo, parecem existir funções inter-hemisféricas antagonicas, ou seja, o CI do hemisfério cerebral esquerdo é responsável pela modulação da atividade parassimpática (ex: bradicardia e hipotensão) enquanto que o CI do hemisfério cerebral direito modula a atividade simpática (ex: taquicardia e hipertensão)<sup>84-85</sup>. Curiosamente, foi constatada uma redução da atividade neuronal do CI após exercício físico somente quando o HPE estava presente<sup>77-78</sup>.

Diante desse pressuposto, nosso grupo investigou o efeito da ETCC sobre o córtex temporal esquerdo (T3, conforme padronização EEG 10-20 System) com o intuito de que as correntes elétricas atingissem o CI, localizado exatamente abaixo do córtex temporal. Esse estudo demonstrou que após 20 minutos de ETCC anódica sobre a córtex temporal foi possível modular o controle autonômico cardíaco (aumento da atividade parassimpática) medido pela variabilidade da frequência cardíaca em atletas. Os achados indicaram perspectivas de utilização da ETCC para potencializar a HPE visto que um dos mecanismos desse fenômeno envolve alterações no fluxo insular, sobretudo, nos 30 minutos iniciais pós-exercício<sup>86</sup>.

COGGIAMANIAN et al.<sup>32</sup> relataram a hipótese da efetividade das técnicas de neuromodulação (EMT e ETCC) como futuras ferramentas terapêuticas no combate à hipertensão arterial por induzirem modulações do sistema nervoso simpático (SNS) e pressão sanguínea em repouso de sujeitos saudáveis e pacientes com hipertensão<sup>87-90</sup>. Porém, uma busca nos principais periódicos da literatura existente não foi capaz de identificar estudos que averiguassem o efeito da ETCC sobre as respostas cardíacas e pressóricas durante ou após o exercício físico. Portanto, estudos científicos devem ser estimulados no tocante à investigação do efeito supressor da ETCC sobre o SNA, modulação da atividade cortical da ínsula, tálamo, NTS e córtex cingulado associados às respostas cardiovasculares e hemodinâmicas após exercício físico. Estas informações serão de enorme valia para a elucidação dos mecanismos fisiológicos atrelados ao fenômeno do HPE.

### **Estimulação cerebral e controle de apetite**

Fundamental para o controle da ingestão alimentar é a interação entre o sistema nervoso central e hormônios peptídeos liberados dentro da circulação do trato gastrointestinal. Sinais periféricos gerados

pelo fígado são recebidos e integrados pelos circuitos neurais, principalmente no hipotálamo e tronco encefálico, que geram respostas homeostáticas apropriadas que alteram a expressão de neurotransmissores orexígenos e anorexígenos<sup>91-92</sup>. Porém, em populações (i.e, obesos, fumantes, dependentes químicos) que possuem como comum característica o desejo desenfreado de se alimentar, este mecanismo de sinalização da ingestão alimentar parece não funcionar corretamente. Segundo WANG et al.<sup>93</sup>, “craving” ou desejo, definido por impulso irresistível para consumir, e sustentado por anormalidades nos circuitos frontoestriatais parece exercer um importante papel nos aspectos do abuso de substâncias químicas ilícitas e ingestão alimentar exagerada.

Por se tratar de um tema bastante emergente e interessante, estudos utilizando técnica de RM funcional foram desenvolvidos, trazendo informações no que tange os mecanismos cerebrais envolvidos no desejo incontrolável de usar drogas ou ingerir alimentos. Os resultados apontaram para uma hiperatividade no córtex orbitofrontal e cingulado anterior, por outro lado, demonstraram uma baixa atividade no córtex pré-frontal<sup>94</sup>. Outro estudo reportou resultados similares aos encontrados por GOLDSTEIN e VOLKOW<sup>94</sup>, com padrão hiperativo no córtex orbitofrontal e cingulado anterior e diminuição no padrão de ativação na área pré-frontal dorsolateral em resposta à visualização de imagens de alimentos em pacientes com bulimia nervosa, que tipicamente reportam perda do controle em relação ao alimento<sup>95</sup>.

A partir destas informações, um corpo de evidências científicas sugere que o controle da alimentação é originado a partir da associação de redes neurais com o processo de tomada de decisão<sup>96</sup>. Segundo FREGNI et al.<sup>97</sup> vários fatores influenciam o processo de decisão relacionados ao consumo de alimentos, tais como o nível de açúcar do sangue, mudanças hormonais, disponibilidade de alimentos, estado emocional (incluindo ansiedade e depressão), atividade física e memória. Estes fatores finalmente são processados nas redes neurais associadas com o processo de tomada de decisão, tendo como região cortical responsável por estas associações e geração de uma ação final, o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL).

O CPFDL tem sido apontado como modulador das ações do processo de tomada de decisão em indivíduos que possuem compulsão por drogas. Com isso, estudos anteriores demonstraram que, com a manipulação da atividade neuronal do CPFDL por meio da estimulação transcraniana magnética repetitiva (rTMS) e ETCC, foi possível reduzir o desejo pelo



cigarro<sup>98-99</sup>, cocaína<sup>100</sup>, álcool<sup>101</sup> e alimentos<sup>97,102-103</sup>. Mais recentemente, atribuiu-se à ETCC uma provável função revertedora do processo de anorexia nervosa. Pois, existem evidências que a anorexia está associada à hiperatividades neuronais na região frontal do hemisfério direito cerebral, podendo assim, a ETCC ser uma ferramenta promissora na restauração do balanço das atividades inter-hemisféricas cerebrais. Em outras palavras, a associação entre manipulação da atividade neuronal inter-hemisférica juntamente com suplementos nutricionais, psicoterapias e outros tratamentos, parece ser a melhor estratégia para o tratamento da anorexia nervosa<sup>104</sup>.

Um importante envolvimento do córtex pré-frontal durante a prática de exercício físico aeróbio também foi demonstrado através de estudos utilizando técnicas de RM funcional ou por espectroscopia por infra vermelho (fNIRS)<sup>105-106</sup>. Estas técnicas permitiram identificar, por meio da variação das concentrações de oxi- e desoxihemoglobina ( $\Delta[\text{HbO}_2]$  e  $\Delta[\text{Hb}]$ ), uma hiperativação do CPFDL quando sujeitos realizaram exercícios aeróbios em intensidades submáximas, ou seja, abaixo do segundo limiar ventilatório. Já em intensidades próximas do máximo, uma hipoatividade do CPFDL ocorreu concomitantemente à disfunção motora e fadiga muscular<sup>107</sup>. Desse modo, a intensidade do exercício aeróbio parece estar relacionada às oscilações na dinâmica da oxigenação cerebral, mais especificamente, do CPFDL. Além disso, é exaustivamente discutido na literatura o efeito agudo do exercício físico sobre a regulação das sensações do apetite. Evidências demonstram que, imediatamente após um significativo aumento no dispêndio energético gerado pelo exercício físico, um balanço energético negativo é gerado<sup>108</sup>. Vários autores corroboram a ideia de que há um efeito supressor da ingestão alimentar como resposta às sessões agudas de atividades físicas<sup>109-113</sup>.

WHYBROW et al.<sup>114</sup> analisaram o efeito de exercícios em diferentes intensidades: nenhum exercício (grupo controle), exercício moderado e intenso, sobre o apetite, ingestão alimentar, dispêndio e balanço energético em homens e mulheres magros, e constataram que o dispêndio energético gerado pela prática de exercício, começa a ser compensado ou contrabalanceado pelo aumento da ingestão alimentar somente após um curso de uma a duas semanas em homens e mulheres magras. Este efeito supressor do apetite parece estar atrelado ao aumento em todos os sinais orexígenos e a um concomitante aumento na eficiência de sinais de saciedade em refeições fixas<sup>115</sup>. Além disso, o exercício físico

produziu uma diminuição das respostas neuronais em regiões corticais responsáveis pela recompensa alimentar (i.e. córtex orbitofrontal, opercular, insular e putâmen) gerando reduções no prazer pelo alimento, motivação para comer e na própria ingestão alimentar<sup>116</sup>. Em linhas gerais, o exercício físico é capaz de produzir efeitos sobre a sinalização de neuropeptídeos responsáveis pelas sensações de apetite, bem como redução de ativação em regiões cerebrais responsáveis pela sensação de recompensa alimentar. Todas estas evidências fortalecem o paradigma do efeito agudo do exercício físico como agente supressor da ingestão alimentar.

Reunindo as evidências periféricas e centrais relacionadas ao controle do apetite em situações de repouso e exercício, MONTENEGRO et al.<sup>18</sup> investigaram o efeito agudo do exercício físico e da ETCC aplicados concomitantemente com objetivo de modular as sensações de apetite em indivíduos com sobrepeso. Os resultados apontaram que a ETCC unilateral sobre o CPFDL esquerdo induziu uma diminuição no desejo pelo alimento. Além disso, a ETCC anódica associada ao exercício aeróbio aumentou ainda mais o efeito supressor do apetite comparado aos efeitos isolados da ETCC anódica ou do exercício físico. Estes efeitos supressores sobre as sensações de apetite perduraram por pelo menos 30 minutos após a recuperação. Estes resultados contribuem para o complexo entendimento de fatores influenciadores do controle do apetite em sujeitos com sobrepeso e obesidade e sugerem a indicação de uma nova ferramenta de neuromodulação (ETCC) que pode ser somada às estratégias destinadas ao controle da ingestão alimentar e gerenciamento do peso corporal, sobretudo, em obesos.

### **Modulação da fadiga e desempenho físico**

Nos últimos séculos, a complexidade dos mecanismos envolvidos no processo de fadiga e suas implicações para as patologias e o desempenho físico foram amplamente investigadas. Quando nos referimos à fadiga, de imediato, imagina-se atletas de alto nível, medalhas olímpicas, competições, entre outros. No entanto, a fadiga é um processo que está inserido na nossa sociedade e se constitui num problema de saúde pública<sup>117</sup>. Nas doenças crônicas como o câncer ou em indivíduos incapacitados, a fadiga e a limitação ao esforço podem restringir a realização das tarefas diárias prejudicando a qualidade de vida do paciente<sup>118-121</sup>. Portanto, o entendimento

dos mecanismos envolvidos no processo de instalação e percepção da fadiga, assim como, as respostas cerebrais frente a esse fenômeno constitui-se num problema de dimensão epidemiológica.

Em 1881, Angelo Mosso sugeriu: "fadiga cerebral diminui a força para os músculos". Em seu livro "La Fatiga", ele dedicou capítulos para a fadiga central e mental e sua interação com fadiga periférica e muscular. Em 1924, o ganhador do prêmio Nobel por descrever a produção de lactato em exercício anaeróbico, Dr. Hill (e colaboradores), também indicou a possível participação do cérebro durante o exercício, sugerindo que um "governador" no coração ou sistema nervoso controlaria as respostas anaeróbicas frente a exercício extenuante<sup>122</sup>. Curiosamente, no entanto, durante o século 20 a maioria dos pesquisadores de fisiologia do exercício desconsideraram a importância do cérebro em suas investigações e direcionaram seus estudos principalmente no entendimento dos aspectos periféricos em relação ao exercício e fadiga<sup>123</sup>.

O esquecido conceito de "governador" durante o exercício foi levantado novamente por NOAKES<sup>124</sup> e tem chamado a atenção da comunidade científica sobre as fortes evidências do papel do cérebro sobre a regulação do exercício<sup>125-129</sup>. A proposta é a de que um "governador central" atue regulando a atividade física de forma a garantir a segurança do organismo, principalmente durante esforços extenuantes de altas exigências metabólicas. Neste sentido, sinais das vias aferentes advindas da periferia do organismo para o sistema nervoso central informam as condições homeostáticas do organismo e são intimamente processadas no cérebro. Esse por sua vez age sobre um mecanismo antecipatório que promove a proteção de órgãos vitais como o coração, pulmões e, sobretudo, o cérebro. Este mecanismo de proteção dos órgãos vitais durante o esforço ocorre de forma subconsciente a partir da redução dos impulsos motores eferentes (diminuição da atividade muscular). Porém, conscientemente, todo o processo envolvido reflete numa percepção de esforço aumentada até que o sujeito entre em exaustão encerrando o exercício. Estas ideias "contemporâneas" têm questionado modelos tradicionais de exercício e fadiga que focam suas hipóteses na falha catastrófica de um ou mais sistemas corporais<sup>123</sup>. Apesar do intenso debate existente sobre o papel do cérebro nas diferentes formas de exercício<sup>130-132</sup>, o modelo integrador do governador central tem ampliado sua aceitação na comunidade científica<sup>133</sup>.

No tocante aos modelos contemporâneos da fadiga, a percepção de esforço aparece como indicativo

importante na regulação do desempenho físico. A percepção subjetiva de esforço, que pode ser definida como uma variável psicofísica resultante de "feedbacks" aferentes integrados, tem sido amplamente utilizada na área da saúde e do desempenho esportivo como uma medida para monitorar e avaliar a tolerância individual ao exercício e o nível de esforço, assim como relacioná-la com o estresse fisiológico<sup>128,134</sup>. Diversas respostas fisiológicas têm sido estudadas e relacionadas com a percepção subjetiva de esforço: frequência cardíaca, ventilação, taxa respiratória, consumo de oxigênio<sup>135</sup> e concentração sanguínea de lactato<sup>136</sup>. Além dessas, outros fatores que contribuem nas respostas de percepção subjetiva de esforço durante o exercício parecem estar atrelados à força produzida<sup>137-138</sup>, à atividade neuromuscular<sup>128</sup> e ao estresse mecânico<sup>137-138</sup>.

Dentre as possíveis estruturas cerebrais que podem estar envolvidas no processo de fadiga, a ativação do córtex motor, que é considerada um padrão importante para manutenção da continuidade durante o exercício, parece estar associada ao nível de treinamento dos indivíduos<sup>139</sup>. Entretanto, o córtex insular e o córtex cingulado anterior têm participação expressiva no mecanismo de regulação de tomada de decisões e controle/assimilação de sensações (conforto/desconforto; prazer/desprazer)<sup>140-141</sup>. O Cortex Insular (CI) é tido como a principal região cerebral responsável pela consciência de sentimentos subjetivos do corpo<sup>140-141</sup> e está relacionado com a PSE durante o exercício dinâmico<sup>83</sup>. O CI possui vias do córtex pré-motor e córtex parietal<sup>142</sup>, mas também recebe sinais aferentes homeostáticos, que fornecem a base para o fluxo insular de integração a cerca do "autoconsciente"<sup>143</sup>. É provável que o processo de decisão de permanecer em um exercício de alta intensidade ("Como me sinto agora?"; "Devo ir em frente?"; "Devo tentar mais?"; "Estou perto do fim"), com base na "força de vontade", deve proporcionar a sensação subjetiva de engajamento subjacente a sensação de "esforço"<sup>141,144</sup>. Assim, podemos especular que ETCC pode modular o CI e provavelmente as sensações subjetivas de esforço, diminuindo a PSE durante o exercício.

Como discutindo anteriormente, nosso grupo demonstrou que a ETCC aplicada sobre o córtex temporal aumentou a modulação parassimpática de atletas em repouso, possivelmente pela modulação do córtex insular<sup>17</sup>. Diante disso, cria-se a perspectiva de aplicação da ETCC em modular a PSE uma vez que o córtex insular é uma das regiões do cérebro responsável em modular as repostas perceptuais. Outro possível mecanismo da ETCC em melhorar

o desempenho físico seria a modulação do sistema nervoso autônomo, que está diretamente associada à capacidade aeróbia humana<sup>145</sup>. Neste sentido, realizamos um estudo com intuito de verificar os efeitos da ETCC sobre o controle autonômico cardíaco, a percepção de esforço e desempenho aeróbio<sup>146</sup>. Os resultados demonstraram que a ETCC anódica sobre o córtex temporal promove melhor controle autonômico cardíaco, diminuição da percepção de esforço e aumento do desempenho aeróbio durante exercício físico máximo comparado com ETCC "sham" (placebo)<sup>146</sup>.

COGGIAMANIAN et al.<sup>19</sup> investigaram o efeito da ETCC sobre a fadiga neuromuscular e o desempenho físico de sujeitos saudáveis em exercícios isométricos de membros superiores 35% da CVM até a exaustão voluntária (flexores do cotovelo contralaterais ao córtex motor estimulado), demonstrando a efetividade desta técnica de estimulação cerebral na modulação da fadiga neuromuscular. Os resultados obtidos sugeriram que a ETCC anódica pode aumentar a atividade neuronal supraespinal, favorecendo uma facilitação prolongada sobre os neurônios corticoespinais. Desse modo, a ETCC anódica promoveu melhoras no desempenho físico em exercício isométrico submáximo, quando comparada às condições de estimulação catódica e placebo. Alguns prováveis mecanismos pelo qual a ETCC aumentou o tempo até a exaustão envolvem o aumento da excitabilidade cortical, a ação neuromodulatória sobre áreas pré-motoras, a diminuição da dor muscular tardia, o aumento da motivação do sujeito ou melhorias na relação agonista-antagonista. Infelizmente, o estudo não investigou aspectos relacionados à PSE e ao controle autonômico cardíaco.

Outra possibilidade da ETCC em melhorar o desempenho físico é o aumento da oxigenação cerebral. LANG et al.<sup>147</sup> verificaram que tanto a aplicação da ETCC de polaridade anódica, quanto catódica, foram capazes de aumentar a atividade neuronal do córtex primário motor. Porém, a ETCC catódica produziu menores aumentos nestas respostas, avaliadas pelo fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) medido por meio de tomografia de emissão de pósitrons (PET).

MERZAGORA et al.<sup>148</sup> investigaram a relação entre o rCBF e a atividade neuronal modulada pela ETCC. Para isso, testaram a aplicação da ETCC anódica, catódica e placebo sobre o córtex pré-frontal esquerdo e direito respectivamente, e avaliaram as respostas hemodinâmicas nas mesmas regiões por meio de fNIRS. Os resultados demonstraram que a ETCC anódica produziu aumento local nas concentrações de HbO<sub>2</sub> no tecido cerebral da região estimulada. Além disso, relataram que esse efeito modulatório seria relativamente específico para a região estimulada - quando se avaliou o  $\Delta$ CHbO<sub>2</sub>, constatou-se forte significância somente para alguns canais do fNIRS examinados do lado esquerdo do cérebro (L3 e L4), comparando-se as condições de estimulação e placebo. Curiosamente, estes canais para os quais se comprovou real mudança na atividade e oxigenação neuronal, correspondiam às áreas estimuladas com ETCC anódica. Por isso, MERZAGORA et al.<sup>148</sup> sugeriram que principalmente a ETCC de polaridade anódica agiria sobre o  $\Delta$ CHbO<sub>2</sub>, o que seria um provável mecanismo pela qual a ETCC otimizaria o desempenho físico.

## Aspectos de segurança

Em uma revisão realizada recentemente sobre estudos com ETCC em animais, observamos que, em 12 estudos realizados da primeira data disponível até fevereiro de 2011, foi observado apenas um relato inesperado de dano cerebral, em um animal que recebeu seis altas doses de corrente elétrica alternada (ânodo e cátodo), em densidades que variaram de 7-28 A/m<sup>2</sup><sup>54,57</sup>. LIEBETANZ et al.<sup>64</sup> investigaram especificamente o uso de correntes elétricas em altas doses com o objetivo de provocar lesão tecidual, observando que estas ocorreriam apenas a partir de estimulação catodal acima de 100 A/m<sup>2</sup>, duas ordens de magnitude, portanto, acima daquelas usadas em seres humanos (sempre abaixo de 1 A/m<sup>2</sup>, com densidades médias entre 0,4 a 0,8 A/m<sup>2</sup>).

Em relação a estudos em humanos, realizamos uma revisão sistemática de todos os estudos originais em humanos utilizando ETCC publicados entre 1998 a agosto de 2010<sup>149</sup>. De um total de 209 estudos (172 artigos), 56% descreveram efeitos adversos e destes, 63% relataram ao menos um efeito adverso (ou seja, 35% do total). Porém, apenas oito estudos relataram efeitos adversos de maneira sistemática. Todos estes estudos eram randomizados e placebo-controlados, sendo que taxas semelhantes de parestesia (39,3% vs. 32,9%), cefaleia (14,8% vs. 16,2%), sensação de esquentar/queimar (8,7% vs. 10%) e desconforto (10,4% vs. 13,4%) foram observadas nos grupos ativo e simulado, respectivamente, sendo que para

todos estes não houve diferença estatisticamente significativa. A TABELA 1 mostra a frequência das diferentes sensações geradas pela ETCC ativa e simulada, observadas em nossa revisão.

TABELA 1 - Efeitos adversos da ETCC ativa vs. simulada.

| Sensação          | ETCC     |            |
|-------------------|----------|------------|
|                   | Ativa    | Simulada   |
| Cocceira          | 46 (39%) | 27 (33%)   |
| Formigamento      | 26 (22%) | 15 (18%)   |
| Cefaleia          | 17 (15%) | 13 (16%)   |
| Queimação         | 10 (9%)  | 8 (10%)    |
| Desconforto       | 12 (10%) | 11 (13,5%) |
| Número de estudos | 117      | 82         |

Desta maneira, pode-se dizer que há uma taxa baixa de efeitos adversos associados à ETCC, porém quase metade dos estudos sequer mencionaram efeitos adversos, o que pode indicar que haja algum grau de viés no relato de efeitos associados a técnica. Um efeito mais grave foi descrito por PALM et al.<sup>16</sup> que consiste na queimadura da pele abaixo da lesão estimulada, o que pode de fato ocorrer caso haja alta impedância e/ou distribuição da corrente de maneira não-uniforme sob a superfície do eletrodo, levando a regiões de alta densidade de corrente - estes problemas, contudo, são evitados caso utilize-se os procedimentos-padrão de ETCC, que consiste em envolver os eletrodos em esponjas umidificadas com solução salina a 140 mM. Ainda, há o relato antigo, descrito por Lippold e Redfearn citados por NITSCHKE et al.<sup>150</sup> que teria

ocorrido um episódio de paralisia respiratória e motora súbita após uma estimulação bifrontal com eletrodo de referência na perna, sem ter havido, contudo, perda de consciência e o episódio durado apenas poucos segundos. Na época, a causa do episódio teria sido o fato do sujeito ter recebido, acidentalmente, uma dose de corrente 10 vezes maiores do que o inicialmente almejado. Contudo, vale lembrar que nenhum caso semelhante foi relatado em nossa revisão sistemática em que foram estudados quase 4000 sujeitos<sup>149</sup>.

No entanto, quase a totalidade dos estudos com ETCC foram realizados em sujeitos saudáveis (sem condições neuropsiquiátricas), jovens, que receberam poucas sessões de estimulação (geralmente uma a duas, em experimentos de desenho intra-sujeitos, placebo-controlados) sendo difícil extrapolar a questão de segurança para sujeitos com doenças neurológicas, psiquiátricas, com problemas anômicos de crânio, áreas de isquemia cerebral e outras patologias e/ou para protocolos de estimulação em que se realiza a ETCC diariamente, por algumas semanas. Por exemplo, alguns casos de indução (hipo) maníaca tem sido descritos após o uso de ETCC em pacientes com depressão<sup>151-154</sup>. Assim, a segurança da ETCC deve ser avaliada, também, especificamente para cada transtorno estudado.

A ETCC parece ser uma técnica efetiva e segura para modular a função cerebral. Na presente revisão buscamos elucidar algumas questões referentes à técnica da ETCC e vislumbrar algumas perspectivas de aplicação no âmbito da ingestão alimentar, saúde cardiovascular e desempenho físico.

## Abstract

Brain stimulation for health and exercise performance improvement

The technological advances of the last decades have provided the effective use of noninvasive techniques in neuromodulation with concomitant health benefits. Currently, the main neuromodulation techniques are transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Through literature review, this study addresses the a) history of brain stimulation and the b) mechanisms of action studied by motor neurophysiology, pharmacology, neuroimaging, and experimental animals. Moreover, it is presented the c) perspectives for applications of brain stimulation for promoting health and improving physical performance, including cardiac autonomic control and post-exercise hypotension, control and modulation of appetite, fatigue and physical performance. Finally, we describe d) the security aspects related to the use of tDCS. Thus, tDCS seems to be an effective and safe technique to modulate brain function and suggests some application associated to food intake, cardiovascular health and physical performance.

KEY WORDS: Brain stimulation; Neuromodulation; Fatigue; Performance; Post-exercise hypotension; autonomic nervous system; Appetite.

## Referências

1. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998;9:2257-60.
2. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(Pt 3):633-9.
3. Rosenkranz K, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. *Neurosci Lett*. 2000;296:61-3.
4. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:589-95.
5. Fregni F, Boggio PA, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005;166:23-30.
6. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:383-93.
7. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57:1899-901.
8. Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W. [Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]. *Nervenarzt*. 2002;73:332-5.
9. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:255-76.
10. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:600-4.
11. Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann KP, Paulus W. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*. 2004;19:2888-92.
12. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;249:31-8.
13. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1693-702.
14. Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25:819-29.
15. Antal A, Paulus W. [Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain]. *Schmerz*. 2010;24:161-6.
16. Palm U, Keeser D, Schiller C, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2008;1:386-7.
17. Montenegro RA, Farinatti PT, Fontes EB, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett*. 2011;497:32-6.
18. Montenegro RA, Okano AH, Cunha FA, Gurgel JL, Fontes EB, Farinatti PT. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite*. 2012;58:333-8.
19. Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci*. 2007;26:242-49.
20. Boggio PS. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor [tese]. São Paulo(SP): Universidade de São Paulo, Instituto de Psicologia; 2006.
21. Beer B. Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klin Wochenschr*. 1902;15:108-9.
22. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-7.
23. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:527-65.
24. Boggio PS, Alonso-Alonso M, Mansur CG, et al. Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85:927-30.
25. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:123-9.
26. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety*. 2006;23:482-84.
27. Boggio PS, Bermanpohl F, Vergara AO, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*. 2007;101:91-8.

28. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:249-54.
29. Fregni F, Liebetanz D, Monte-Silva KK, et al. Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol.* 2007;204:462-66.
30. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, 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;122:197-209.
31. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, 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;54:3988-98.
32. 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;74:332-6.
33. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175-95.
34. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry.* 2009;66:503-8.
35. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex.* 2004;14:1240-45.
36. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex.* 2008;18:648-51.
37. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1651-57.
38. Terney D, Bergmann I, Poreisz C, et al. Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:79-91.
39. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci.* 2004;19:2720-6.
40. Kuo MF, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci.* 2007;27:14442-7.
41. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2238-47.
42. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003;553(Pt 1):293-301.
43. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1573-78.
44. Monte-Silva K, Kuo MF, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci.* 2009;29:6124-31.
45. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci.* 2009;29:5202-6.
46. Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med.* 2008;60:782-89.
47. Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett.* 2011;500:67-71.
48. Binkofski F, Loebig M, Jauch-Chara K, et al. Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake. *Biol Psychiatry.* 2011;70:690-95.
49. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med.* 2001;45:196-201.
50. Antal A, Kovacs G, Chaieb L, Cziraki C, Paulus W, Greenlee MW. Cathodal stimulation of human MT+ leads to elevated fMRI signal: a tDCS-fMRI study. *Restor Neurol Neurosci.* 2012;30:255-63, 2012.
51. Kim CR, Kim DY, Kim LS, Chun MH, Kim SJ, Park CH. Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study. *Brain Stimul.* 2012;5:462-67.
52. Pena-Gomez C, Sala-Lonch R, Junque C, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul.* 2012;5:252-63.
53. Purpura DP, McMurtry, JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol.* 1965;28:166-85.

54. Brunoni AR, Fregni F, Pagano RL. Translational research in transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review of studies in animals. *Rev Neurosci*. 2011;22:471-81.
55. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*. 2003;15:619-26.
56. Takano Y, Yokawa T, Masuda A, Niimi J, Tanaka S, Hironaka N. A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI. *Neurosci Lett*. 2011;491:40-3.
57. Wächter D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, et al. Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Exp Neurol*. 2011;227:322-7.
58. 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;31:704-9.
59. Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res*. 2011;217:99-103.
60. 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;25:1499-505.
61. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:1216-24.
62. Nekhendzy V, Fender CP, Davies MF, et al. The antinociceptive effect of transcranial electrostimulation with combined direct and alternating current in freely moving rats. *Anesth Analg*. 2004;98:730-7.
63. Ben Taib NO, Manto M. Trains of transcranial direct current stimulation antagonize motor cortex hypoexcitability induced by acute hemispherectomy. *J Neurosurg*. 2009;111:796-806.
64. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:1161-7.
65. Schweid L, Rushmore RJ, Valero-Cabre A. Cathodal transcranial direct current stimulation on posterior parietal cortex disrupts visuo-spatial processing in the contralateral visual field. *Exp Brain Res*. 2008;186:409-17.
66. Liebetanz D, Fregni F, Monte-Silva KK, et al. After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression. *Neurosci Lett*. 2006;398:85-90.
67. Hill L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, working, bathing. *Proceedings of the Physiological Society*; 1898 Jan 15; London, UK. London: Physiological Society; 1989. xxvi-xxix.
68. Groom D. Cardiovascular observations on Tarahumara Indian runners: the modern Spartans. *Am Heart J*. 1971;81:304-14.
69. Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:542-44.
70. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol*. 1987;63:270-6.
71. Kaufman FL, Hughson RL, Schaman JP. Effect of exercise on recovery blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1987;19:17-20.
72. MacDonald J, MacDougall J, Hogben C. The effects of exercise intensity on post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*. 1999;13:527-31.
73. Fisher MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res*. 2001;15:210-6.
74. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:412-8.
75. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab*. 2012;16:706-22.
76. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2001;29:65-70.
77. Williamson JW. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Exp Physiol*. 2010;95:1043-8.
78. Lamb K, Gallagher K, McColl R, Mathews D, Querry R, Williamson JW. Exercise-induced decrease in insular cortex rCBF during postexercise hypotension. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:672-9.
79. Chen CY, Bonham AC. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exp Physiol*. 2010;38:122-7.
80. Cechetto DF, Chen SJ. Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *Am J Physiol*. 1990;258(Pt 2):R245-55.
81. Zhang Z, Oppenheimer SM. Characterization, distribution and lateralization of baroreceptor-related neurons in the rat insular cortex. *Brain Res*. 1997;760:243-50.

82. Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. *J Appl Physiol.* 2001;90:1392-9.
83. Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *J Appl Physiol.* 2002;92:1317-24.
84. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res.* 1996;6:131-40.
85. Oppenheimer, S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res.* 2006;16:6-11.
86. Williamson JW, Querry R, McColl R, Mathews D. Are decreases in insular regional cerebral blood flow sustained during postexercise hypotension? *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:574-80.
87. Green AL, Wang S, Owen SL, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ. Controlling the heart via the brain: a potential new therapy for orthostatic hypotension. *Neurosurgery.* 2006;58:1176-83; discussion 1176-83.
88. Beeli G, Casutt G, Baumgartner T, Jancke L. Modulating presence and impulsiveness by external stimulation of the brain. *Behav Brain Funct.* 2008;4:33.
89. Karim AA, Schneider M, Lotze M, et al. The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. *Cereb Cortex.* 2009;20:205-13.
90. Vernieri F, Assenza G, Maggio P, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke.* 2010;41:2087-90.
91. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol.* 2005;493:63-71.
92. Chaudhri OB, Field BC, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(Suppl 7):S28-31.
93. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neuro-functional imaging: a concept review. *J Addict Dis.* 2004;23:39-53.
94. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1642-52.
95. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1238-46.
96. Pignatti R, Bertella L, Albani G, Mauro A, Molinari E, Semenza C. Decision-making in obesity: a study using the Gambling Task. *Eat Weight Disord.* 2006;11:126-32.
97. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite.* 2008;51:34-41.
98. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:951-3.
99. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:32-40.
100. Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86:91-4.
101. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92:55-60.
102. Uher R, Yoganathan D, Mogg A, et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry.* 2005;58:840-2.
103. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite.* 2011;56:741-6.
104. Hecht D. Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1044-7.
105. Ekkekakis P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol.* 2009;31:505-3.
106. Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, et al. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage.* 2010;50:1702-10.
107. Rupp T, Perrey S. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 2008;102:153-63.



108. Mayer J, Roy P, Mitra KP. Relation between caloric intake, body weight, and physical work: studies in an industrial male population in West Bengal. *Am J Clin Nutr.* 1956;4:169-75.
109. Durrant ML, Royston JP, Wloch RT. Effect of exercise on energy intake and eating patterns in lean and obese humans. *Physiol Behav.* 1982;29:449-54.
110. Staten MA. The effect of exercise on food intake in men and women. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:27-31.
111. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:715-24.
112. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, et al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living men, consuming their normal diet. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:129-40.
113. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, et al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:866-9.
114. Whybrow S, Hughes DA, Ritz P, et al. The effect of an incremental increase in exercise on appetite, eating behaviour and energy balance in lean men and women feeding ad libitum. *Br J Nutr.* 2008;100:1109-15.
115. King NA, Caudwell PP, Hopkins M, Stubbs JR, Naslund E, Blundell JE. Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:921-7.
116. Evero N, Hackett LC, Clark RD, Phelan S, Hagobian TA. Aerobic exercise reduces neuronal responses in food reward brain regions. *J Appl Physiol.* 2012;112:1612-9.
117. McKenna MJ, Hargreaves M. Resolving fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology at its finest! *J Appl Physiol.* 2008;104:286-7.
118. Johansen KL, Doyle J, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Neural and metabolic mechanisms of excessive muscle fatigue in maintenance hemodialysis patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R805-13.
119. Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, Van Engelen BG, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res.* 2007;62:571-9.
120. Schillings ML, Kalkman JS, Janssen HM, Van Engelen BG, Bleijenberg G, Zwarts MJ. Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:292-300.
121. Zwarts MJ, Bleijenberg G, Van Engelen BG. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:2-10.
122. Hill A, Long C, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen: parts vii-viii. *Proc R Soc Lond B.* 1924;97:155-76.
123. Noakes TD. 1996 J.B. Wolffe Memorial Lecture: challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:571-90.
124. Noakes TD. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints: a rebuttal. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1381-98.
125. Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert EV. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. *Br J Sports Med.* 2005;39:120-4.
126. Noakes TD, Marino FE. Arterial oxygenation, central motor output and exercise performance in humans. *J Physiol.* 2007;585(Pt 3):919-21; author reply 923-4.
127. Baron B, Moullan F, Deruelle F, Noakes TD. The role of emotions on pacing strategies and performance in middle and long duration sport events. *Br J Sports Med.* 2009;45:511-7.
128. Fontes EB, Smirmaul BP, Nakamura FY, et al. The relationship between rating of perceived exertion and muscle activity during exhaustive constant-load cycling. *Int J Sports Med.* 2010;31:683-8.
129. Noakes TD. Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36:23-35.
130. Bassett DR Jr, Howley ET. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:591-603.
131. Weir JP, Beck TW, Cramer JT, Housh TJ. Is fatigue all in your head? A critical review of the central governor model. *Br J Sports Med.* 2006;40:573-86; discussion 586.
132. Marcora SM. Do we really need a central governor to explain brain regulation of exercise performance? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 2008;104:929-31; author reply 933-5.
133. Pires FD. Thomas Kuhn's 'Structure of Scientific Revolutions' applied to exercise science paradigm shifts: example including the Central Governor Model. *Br J Sports Med.* 2012; Epub 2012 Oct 19.
134. Smirmaul BDPC, Dantas JL, Fontes EB, Okano AH, Moraes ACD. O nível de treinamento não influencia a percepção subjetiva de esforço durante um teste incremental. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2010;12:159-63.

135. Eston R, Faulkner J, St Clair Gibson A, Noakes T, Parfitt G. The effect of antecedent fatiguing activity on the relationship between perceived exertion and physiological activity during a constant load exercise task. *Psychophysiology*. 2007;44:779-86.
136. Lagally KM, Robertson RJ, Gallagher KI, et al. Perceived exertion, electromyography, and blood lactate during acute bouts of resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:552-9; discussion 560.
137. St Clair Gibson A, Baden DA, Lambert MI, et al. The conscious perception of the sensation of fatigue. *Sports Med*. 2003;33:167-76.
138. Hampson DB, St Clair Gibson A, Lambert MI, Noakes, TD. The influence of sensory cues on the perception of exertion during exercise and central regulation of exercise performance. *Sports Med*. 2001;31:935-52.
139. Shibuya K, Kuboyama N. Decreased activation in the primary motor cortex area during middle-intensity hand grip exercise to exhaustion in athlete and nonathlete participants. *Percept Mot Skills*. 2010;111:19-30.
140. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:655-66.
141. Craig AD. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:59-70.
142. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev*. 1996;22:229-44.
143. Craig AD. The sentient self. *Brain Struct Funct*. 2010;214:563-77.
144. Williamson JW, McColl R, Mathews D, Ginsburg M, Mitchell JH. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise. *J Appl Physiol*. 1999;87:1213-9.
145. Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998;274(Pt 2):H424-9.
146. Okano AH, Fontes EB, Montenegro RA, et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br J Sports Med*. 2013. Epub 2013 Feb 27.
147. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22:495-504.
148. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*. 2010;49:2304-10.
149. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizziero BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:1133-45.
150. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008;1:206-23.
151. Arul-Anandam AP, Loo C, Mitchell P. Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT*. 2010;26:68-9.
152. Baccaro A, Brunoni AR, Bensenor IM, Fregni F. Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22:316-8.
153. Brunoni AR, Valiengo L, Zanao T, De Oliveira JF, Bensenor IM, Fregni F. Manic psychosis after sertraline and transcranial direct-current stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:E4-5.
154. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012;200:52-9.

ENDEREÇO

Alexandre Hideki Okano  
Departamento de Educação Física - Centro de Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Campus Universitário BR 101 - Lagoa Nova  
59072-790 - Natal - RN - BRASIL  
e-mail: emaildookano@gmail.com

Recebido para publicação: 24/11/2012  
Aceito: 16/12/2012