



**PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM EDUCAÇÃO FÍSICA UPE/UFPB
CURSO DE DOUTORADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



LABORATÓRIO DE ESTUDOS TREINAMENTO FÍSICO APLICADO À SAÚDE

**EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO DO CÓRTEX INSULAR SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO
AERÓBIO: um ensaio clínico controlado e randomizado**

João Pessoa, 2021

EDSON MENESES DA SILVA FILHO

**EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO DO CÓRTEX INSULAR SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO
AERÓBIO: um ensaio clínico controlado e randomizado**

Tese do Programa Associado de Pós-graduação
em Educação Física UPE/UFPB, como requisito
para obtenção do título de Doutor em Educação
Física.

Área de Concentração: Saúde, Desempenho Humano e Movimento Humano

Linha de Pesquisa: Exercício Físico na Saúde e na Doença

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro Brasileiro Santos

Coorientador: Prof. Dr. Amilton da Cruz Santos

João Pessoa, 2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586e Silva Filho, Edson Meneses da.

Efeitos da neuromodulação do córtex insular sobre a função cardiovascular em hipertensos submetidos ao exercício aeróbio : um ensaio clínico controlado e randomizado / Edson Meneses da Silva Filho. - João Pessoa, 2021.

70 f. : il.

Orientação: Maria do Socorro Brasileiro Santos.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Hipertensão arterial. 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 3. Pressão arterial. 4. Exercício aeróbio. I. Santos, Maria do Socorro Brasileiro. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.12-008.331.1(043)

Elaborado por WALQUELINE DA SILVA ARAUJO - CRB-15/514

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA UPE-UFPA
CURSO DE DOUTORADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

A Tese **Efeitos da Neuromodulação do Córtex Insular Sobre a Função Cardiovascular em Hipertensos Submetidos ao Exercício Aeróbio: um ensaio clínico controlado e randomizado.**

Elaborada por Edson Meneses da Silva Filho

Foi julgada pelos membros da Comissão Examinadora e aprovada para obtenção do título de DOUTOR EM EDUCAÇÃO FÍSICA na Área de Concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano.

João Pessoa, 14 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:



Prof.ª. Dr.ª. Maria do Socorro Brasileiro Santos
(UFPB) - Presidente da Sessão



Prof. Dr. Enéas Ricardo de Moraes Gomes
(UFPB) - Membro Externo



Prof. Dr. Rodrigo Pegado Abreu de Freitas
(UFRN) – Membro Externo



Prof.ª. Dr.ª. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade
(UFPB) – Membro Externo



Prof. Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho
(UFPE) – Membro Externo

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho e para a conclusão de meu processo de doutoramento foi fundamental a colaboração de algumas pessoas e instituições, às quais gostaria de manifestar aqui meus agradecimentos.

À professora doutora Maria do Socorro Brasileiro Santos, minha orientadora, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

Ao professor doutor Amilton da Cruz, meu co-orientador, igualmente pelo seu apoio na elaboração deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Estudos Treinamento Físico Aplicado à Saúde (LETFAS) que, de forma direta ou indireta, contribuíram ou auxiliaram na elaboração do presente estudo, bem como pelo apoio e compartilhamento de saberes durante o curso de doutorado.

A todos os professores do Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal da Paraíba/Universidade de Pernambuco, pelos conhecimentos e competências que me transmitiram ao longo deste percurso acadêmico.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento de parte da pesquisa.

RESUMO

Introdução: Diversas estratégias não farmacológicas têm sido empregadas para gerenciar a pressão arterial (PA) em indivíduos hipertensos, dentre elas o exercício físico, que diminui a PA através da redução da hiperatividade simpática e da disfunção vascular. No âmbito das técnicas não invasivas destaca-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) como uma intervenção segura utilizada para tratar diversas condições clínicas, entretanto sua eficácia para potencializar os efeitos do exercício físico sobre a PA de hipertensos ainda não foi testada. **Objetivo:** Avaliar se a ETCC pode potencializar os efeitos do exercício físico sobre a PA e modulação autonômica cardíaca em indivíduos com hipertensão arterial. **Métodos:** Ensaio clínico controlado e randomizado que incluiu indivíduos com hipertensão arterial (pressão arterial sistólica >120 <160 mmHg e/ou diastólica >80 <100 mmHg), os quais foram randomizados para o Grupo ETCC ativo + exercício aeróbico ou Grupo ETCC *sham* + exercício aeróbico. A ETCC foi aplicada através de corrente contínua com intensidade de 2mA por 20 minutos, logo após foi realizada a sessão de treinamento aeróbico durante 40 minutos. Previamente ao protocolo experimental, os hipertensos realizaram exames bioquímicos, monitorização da PA por 24h, variabilidade da frequência cardíaca, teste ergométrico e medidas antropométricas. Ao fim da primeira e décima segunda sessões a PA e variabilidade da frequência cardíaca foram coletadas novamente. **Resultados:** Artigo 1: A PAS durante o sono foi estatisticamente menor no grupo ETCC ativo após a intervenção ($p = 0.03$). Nenhuma diferença estatística foi encontrada para a PAD durante o sono ($p = 0.08$). A PAD após 3 horas da intervenção demonstrou um significativo decréscimo no grupo ETCC ativo (DM: -7.19; $p = 0.01$). Além disso, na análise intragrupo ocorreu uma diminuição da PAS após 3 horas da intervenção, somente no grupo ETCC ativo ($p = 0.04$). Não ocorreu redução significativa na PA durante a vigília e 24 horas nos grupos ETCC ativo ou *sham*. Nenhuma diferença entre os grupos foi detectada sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Artigo 2: A ETCC não foi capaz de potencializar os efeitos do exercício físico sobre a PA e variabilidade da frequência cardíaca após as 12 sessões. **Conclusão:** A ETCC potencializou os efeitos do exercício físico sobre a PA a curto prazo durante o sono e nas primeiras 3 horas após uma sessão, entretanto após 12 sessões nenhuma diferença foi detectada.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Pressão Arterial, Exercício.

ABSTRACT

Introduction: Several non-pharmacological strategies have been used to manage blood pressure (BP) in hypertensive individuals, including physical exercise which reduces BP by decreasing sympathetic hyperactivity and vascular dysfunction. In the scope of non-invasive techniques, transcranial direct current stimulation (tDCS) stands out as a safe intervention to treat several clinical conditions, however, its effectiveness to potentiate the effects of physical exercise on hypertensive people have not yet been tested. **Objective:** To assess whether tDCS can enhance the effects of physical exercise on BP and heart rate variability in hypertensive individuals. **Methods:** A randomized controlled clinical trial that included individuals with arterial hypertension (systolic blood pressure >120 <160 mmHg and/or diastolic >80 <100 mmHg), who were randomized to the active tDCS + aerobic exercise group or tDCS sham + aerobic exercise group. tDCS was applied through the direct current with an intensity of 2mA for 20 minutes. Then, aerobic training session was performed for 40 minutes. Prior to the experimental protocol, hypertensive patients underwent biochemical tests, 24-hour BP monitoring, ergometric test, heart rate variability, and anthropometric measurements. At the end of the first and twelfth sessions, BP and heart rate variability were collected again. **Results:** Article 1: SBP during sleep was statistically lower in the tDCS active group after the intervention ($p = 0.03$). No statistical difference was found for DBP during sleep ($p = 0.08$). DBP 3 hours after the intervention showed a significant decrease in the active tDCS group (MD: -7.19; $p = 0.01$). Furthermore, in the intragroup analysis, there was a decrease in SBP 3 hours after the intervention, only for the active tDCS group ($p = 0.04$). There was no significant reduction in BP during wakefulness and 24 hours in the active or sham tDCS groups. No difference between groups was detected in heart rate variability. Article 2: tDCS was not able to potentiate the effects of physical exercise on systolic and diastolic BP and heart rate variability after 12 sessions. **Conclusion:** tDCS potentiated the effects of physical exercise on BP in the short-term during sleep and the first 3 hours after the session, however after 12 sessions no difference was detected between groups.

Keywords: Arterial Hypertension, Transcranial Direct Current Stimulation, Blood Pressure, Exercise.

RESUMEN

Introducción: Se han utilizado varias estrategias no farmacológicas para controlar la presión arterial (PA) en individuos hipertensos, incluido el ejercicio físico, que reduce la PA al reducir la hiperactividad simpática y la disfunción vascular. En el ámbito de las técnicas no invasivas, la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) se destaca como una intervención segura utilizada para tratar diversas condiciones clínicas, sin embargo, aún no se ha probado su eficacia para potenciar los efectos del ejercicio físico en la PA de pacientes hipertensos.

Objetivo: Evaluar si la ETCD puede mejorar los efectos del ejercicio físico sobre la PA y la modulación autónoma cardíaca en individuos con hipertensión arterial. **Métodos:** Ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó a individuos con hipertensión arterial (presión arterial sistólica > 120 <160 mmHg y/o diastólica > 80 <100 mmHg), quienes fueron aleatorizados al grupo de ETCD activo + ejercicio aeróbico o ETCD simulado + ejercicio aeróbico. La ETCD se aplicó mediante corriente continua con una intensidad de 2mA durante 20 minutos, luego de lo cual se realizó la sesión de entrenamiento aeróbico durante 40 minutos. Antes del protocolo experimental, los hipertensos se sometieron a pruebas bioquímicas, monitorización de la PA las 24 horas, variabilidad de la frecuencia cardíaca, prueba de esfuerzo y medidas antropométricas. Al final de la primera y duodécima sesión, se recogieron nuevamente la variabilidad de la PA y la frecuencia cardíaca. **Resultados:** Artículo 1: PAS durante el sueño fue estadísticamente menor en el grupo activo de ETCD después de la intervención ($p = 0.03$). No se encontraron diferencias estadísticas para la PAD durante el sueño ($p = 0.08$). La PAD 3 horas después de la intervención mostró una disminución significativa en el grupo de ETCD activo (DM: -7,19; $p = 0.01$). Además, en el análisis intragrupo, hubo una disminución de la PAS 3 horas después de la intervención, solo en el grupo de ETCD activa ($p = 0.04$). No hubo una reducción significativa de la PA durante la vigilia y 24 horas en el grupo de ETCD activo o simulado. No se detectaron diferencias entre los grupos en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Artículo 2: ETCD no pudo potenciar los efectos del ejercicio físico sobre la PA sistólica y diastólica y la variabilidad de la frecuencia cardíaca después de 12 sesiones. **Conclusión:** ETCD potenció los efectos del ejercicio físico sobre la presión arterial a corto plazo durante el sueño y en las primeras 3 horas después de la sesión, sin embargo después de 12 sesiones no se detectó diferencia.

Palabras clave: hipertensión arterial, estimulación transcraneal de corriente directa, presión arterial, ejercicio.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

CORPO DA TESE

Quadro 1.	Efeitos dos diversos protocolos de exercício físico sobre parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardíaco.....	19
Quadro 2.	Desenho dos estudos, montagem da ETCC e resultados relacionados às respostas hemodinâmicas e autonômicas cardíaca.....	24

ARTIGO 1

Table 1.	Baseline socio-demographic and clinical characteristics.....	43
Table 2.	Baseline vs after intervention (T1) in heart rate variability parameters between groups according to ANCOVA	44

ARTIGO 2

Table 1.	Socio-demographic and clinical data	55
Table 2.	Between groups analysis of systolic and diastolic blood pressure during wake and sleep time, 24 hours and 3 hours after interventions.....	56
Table 3.	Between groups analysis of heart rate variability variables after interventions.....	56

LISTA DE FIGURAS

CORPO DA TESE

Figura 1.	Desenho do estudo.....	32
Figura 2.	A: Córtex temporal esquerdo em amarelo (superficial); b: córtex insular esquerdo em vermelho (após retirada do córtex temporal).....	35
Figura 3.	Protocolo das sessões de exercícios aeróbio.....	37

ARTIGO 1

Figure 1.	Flowchart of the study.....	42
Figure 2.	Timeline of the intervention.....	42
Figure 3.	Systolic blood pressure and diastolic blood pressure in wake, sleep and after 3h of intervention.....	44

ARTIGO 2

Figure 1.	Study protocol.....	57
Figure 2.	Individual results of SBP and DBP considering pre- and post-intervention of the active and sham groups.....	57

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta Frequência
BF	Baixa Frequência
DM	Diferença Média
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
EF	Exercício Físico
EP	Erro Padrão
ETCC	Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua
FC	Frequência Cardíaca
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
HPE	Hipotensão Arterial Pós-Exercício
MAPA	Medida Ambulatorial da Pressão Arterial
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR
TINN	Interpolação triangular do histograma de intervalo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
OBJETIVOS.....	27
PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	29
<i>Tipo do Estudo.....</i>	<i>30</i>
<i>Local e Duração do Estudo.....</i>	<i>30</i>
<i>Considerações Éticas e Registro do Estudo.....</i>	<i>30</i>
<i>Critérios de Elegibilidade.....</i>	<i>30</i>
Randomização, Sigilo de Alocação e Análise por Intenção de Tratar.....	31
Protocolo Experimental.....	31
<i>Medidas e Avaliação.....</i>	<i>33</i>
<i>Variáveis Antropométricas e Sociodemográficas.....</i>	<i>33</i>
<i>Exames Laboratoriais.....</i>	<i>33</i>
<i>Teste ergométrico.....</i>	<i>33</i>
Desfechos do Estudo.....	34
<i>Pressão Arterial.....</i>	<i>34</i>
<i>Variabilidade da Frequência Cardíaca.....</i>	<i>34</i>
Intervenções do Estudo.....	35
<i>Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....</i>	<i>35</i>
<i>Monitorização da ETCC</i>	<i>36</i>
<i>Exercício Aeróbio.....</i>	<i>36</i>
Análise Estatística.....	37
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	68
APÊNDICES.....	69

SESSÃO I: Introdução e Referencial Teórico

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica e não transmissível que geralmente está associada a outras comorbidades, e é considerada uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo (FLACK; ADEKOLA, 2020). A prevalência da hipertensão arterial no Brasil é similar às observadas no mundo, acometendo por volta de 30% dos indivíduos adultos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; KEARNEY et al., 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os indivíduos hipertensos são mais suscetíveis a desenvolver doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico e, estão também mais propícios a adquirir prejuízos funcionais (FARACO; IADECOLA, 2013). Destaca-se que a hipertensão também pode gerar problemas nas estruturas cerebrais, através, por exemplo, de lesões vasculares e ocasionar disfunções cognitivas que afetam diretamente as funções motoras desses indivíduos (FARACO; IADECOLA, 2013; FINDLATER et al., 2018).

Existem diversas formas de tratamento, além das terapias medicamentosas (THOMPSON et al., 1989), que têm sido utilizadas como estratégias terapêuticas eficazes para gerenciar adequadamente a Pressão Arterial (PA), a exemplo das mudanças no estilo de vida, as quais têm sido amplamente necessárias e indicadas para esses pacientes. Além disso, uma boa qualidade do sono (DICKINSON et al., 2006), dietas regulando a ingestão de sal (FRISOLI et al., 2012), moderação alcoólica e de fumo (LO et al., 2018) e a prática regular de Exercício Físico (EF) (FARINATTI; MONTEIRO; OLIVEIRA, 2016) parecem ser as mais indicadas e eficientes para controlar a PA nos hipertensos.

O exercício aeróbico é amplamente reconhecido como estratégia terapêutica (nível de evidência A) para controlar/reduzir os níveis de PA em hipertensos (VI *Brazilian Guidelines on Hypertension*, 2010; BÖRJESSON et al., 2016). Essa intervenção tem se mostrado eficaz, de baixo custo e reduz o risco de morbimortalidade nesses pacientes (SCHULTZ et al., 2013; MANDSAGER et al., 2018). Quanto aos mecanismos pelos quais o exercício aeróbico reduz a PA, diversos estudos têm identificado que alterações nos níveis de neurotransmissores, como a norepinefrina e citocinas pró-inflamatórias (LI et al., 2018), redução da resistência vascular periférica e da atividade simpática, bem como, aumentos da atividade vagal e da sensibilidade barorreflexa são consideradas prováveis moduladoras dessa resposta pressórica (LEMOES et al., 2018; CONSTANTINO et al., 2017).

Considerando a hiperatividade simpática relacionada à hipertensão arterial, sabe-se que ela é um fator de risco para a surgimento e agravamento das doenças cardiovasculares (FINK, 2018; ZIEGLER et al., 2017), bem como é fator independente para a mortalidade (HEVESI et al., 2018). Neste sentido, estratégias terapêuticas não farmacológicas, as quais podem auxiliar

nesta redução da atividade simpática têm sido alvo de estudo, e mostra-se como potencial terapia para reduzir a PA (SHARMAN; GERCHE; COOMBES, 2015).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), que é uma estratégia terapêutica não invasiva, barata, segura, móvel e de fácil aplicação (BIKSON et al., 2016), tem sido empreendida como modalidade de tratamento para diferentes situações de saúde, como transtornos depressivos maiores, os quais estão intimamente associados a doenças cardiovasculares (SAMPAIO et al., 2012). Essa técnica tem como objetivo neuromodular diferentes regiões cerebrais (FAGERLUND; HANSEN; ASLAKSEN, 2015; DONNELL et al., 2015) através de alterações na sua excitabilidade e atividade, por meio da modificação dos limiares das membranas neuronais celulares. A modulação gerada pela ETCC é dependente de diversos fatores, por exemplo, polaridade, intensidade, tempo e posicionamento dos eletrodos ativo e de referência. (NITSCHKE et al., 2003a). Além disso, sugere-se também que a ETCC pode influenciar sobre a taxa de descarga elétrica das células neurais durante a estimulação (AGNEW; MCCREERY, 1987). É importante ressaltar que os efeitos pós-estimulação se devem também a mudanças geradas em alguns neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico, glutamato e N-metil-D-aspartato que estão envolvidos no processo de neuroplasticidade (LIEBANTZ et al., 2002).

No que se refere especificamente à PA, postula-se que o sistema nervoso central está envolvido com o surgimento e severidade da hipertensão arterial, além disso tem sido considerado a chave para a regulação da PA por causa de suas conexões anatômicas e funcionais com o núcleo bulbar cardiovascular (BA-M'HAMED et al., 1996; VILTART et al., 2003). Neste sentido, alguns estudos têm demonstrado que a ETCC pode efetivamente, através da modulação das funções corticais, influenciar diretamente sobre a PA (COGIAMANIAN et al., 2010) assim como, sobre a variabilidade da frequência cardíaca, que sofre influência dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e simpático-adrenomedular. (BRUNONI et al., 2013). Acredita-se também que a neuromodulação possa interferir sobre as respostas hemodinâmicas e funções autonômicas cardíacas (CLANCY et al., 2014), dessa forma, alterando a atividade neuronal de projeções sub-corticais e corticais para o coração (VILTART et al., 2003; LANG et al., 2005).

A ação da neuromodulação sobre as regiões corticais são capazes de alterar as respostas cardiovasculares, principalmente através de estímulos sobre estruturas que apresentam projeções para o tronco cerebral, núcleo trato solitário, medula rostral ventrolateral e áreas cinzentas periventricular/periaquedutal. Por isso, acredita-se que o córtex insular parece ser uma região cerebral importante para o controle dos parâmetros hemodinâmicos e autonômicos

cardíacos (COGIAMANIAN et al., 2010). A região cortical insular, a qual encontra-se inserida profundamente à região do córtex temporal é considerada componente chave para o controle de parâmetros cardiovasculares (NAGAI; HOSHIDE; KARIO, 2010), especialmente o córtex insular esquerdo que tem apresentado interferência em algumas funções cardíacas, como a PA e frequência cardíaca, ao ser estimulado (OPPENHEIMER et al., 1992).

Salienta-se que as mudanças que ocorrem nos barorreceptores são mediadas por estruturas que compõem o núcleo trato solitário e a medula rostral ventrolateral, os quais apresentam conexões com diversas regiões do sistema nervoso central. Essas conexões que ocorrem entre as diversas regiões são capazes de alterar a atividade simpática e a PA (CHEN; BONHAM, 2010; NAGAI; HOSHIDE; KARIO, 2010). Apesar do entendimento a respeito da ação da ETCC sobre regiões de controle neural cardiovascular, o único estudo publicado até o momento que utilizou a ETCC sobre hipertensos apresenta muitas limitações (RODRIGUES et al., 2021), por isso ainda não existem informações que comprovem a eficácia dessa técnica sobre a redução da PA nessa população.

Não obstante, há estudos em indivíduos saudáveis e ciclistas treinados demonstrando que a modulação de algumas áreas cerebrais, como córtex motor primário, parte dorsolateral do córtex pré-frontal e córtex temporal podem interferir nas respostas autonômicas e hemodinâmicas cardíacas (BRUNONI et al., 2013; OKANO et al., 2015; SOARES et al., 2016).

Nós hipotetizamos que a associação da ETCC ativa associada ao exercício aeróbio pode potencializar a queda da PA com maior magnitude em comparação à ETCC sham associada ao treinamento aeróbio. Provavelmente, o mecanismo responsável por esta melhor responsividade pressórica seja devido a inibição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática.

REFERENCIAL TEÓRICO

Influência do Exercício Físico sobre a Pressão Arterial

A redução da PA no período de repouso pode ocorrer durante horas ao fim do EF, através de um fenômeno conhecido por Hipotensão Arterial Pós-Exercício (HPE) (LATERZA; RONDON; NEGRAO, 2007), que é um parâmetro de grande importância clínica para hipertensos. Um dos fatores que podem influenciar diretamente sobre a HPE é a diminuição do débito cardíaco, devido ao menor enchimento ventricular e consequentemente diminuição do volume sistólico de ejeção (BRANDÃO et al., 2002). Ressalta-se que a resistência vascular periférica (HARA; FLORAS, 1995), alterações na concentração de norepinefrina e caliceína (CHEN; BONHAM, 2010; GOMES; DOEDERLEIN, 2011) são fatores que também podem interferir na resposta da HPE.

Além dos fatores supracitados, o sistema nervoso central também apresenta grande relevância sobre a modulação da HPE, devido principalmente às alterações no período de recuperação sobre as atividades simpática, parassimpática, e o balanço simpático vagal (FONSECA et al., 2018). Apesar dos mecanismos para explicar essa situação, ainda não serem totalmente esclarecidos, acredita-se que o barorreflexo arterial mediado pela ação do sistema nervoso autônomo simpático e a transdução da atividade simpática sobre a resistência vascular periférica são fatores importantes que podem justificar a resposta da HPE (HALLIWILL; TAYLOR; ECKBERG, 1996; CHANDLER; RODENBAUGH; DICARLO, 1998).

É importante ressaltar que a duração da HPE está associada à prática de EF, isto é, quando comparado ao dia que não foi realizado EF, a resposta da HPE é menos acentuada (BRANDÃO RONDON et al., 2002). Os mecanismos relacionados à redução da PA como forma de resposta imediata à prática do EF tem sido alvo de diversas investigações, e nos tem evidenciado que tanto mecanismos periféricos quanto centrais têm sido responsáveis por esses ajustes pressóricos.

Enquanto poucas sessões de EF geram uma resposta a curto prazo no sistema cardiovascular, diversas sessões de EF promovem adaptações crônicas nesse sistema (HAMER, 2006). A prática de EF de forma crônica proporciona importantes adaptações sobre o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e frequência cardíaca, os quais apresentam associações com a diminuição da PA em hipertensos (LATERZA et al., 2007). A ação do sistema nervoso autônomo após a prática do EF é capaz de modificar o funcionamento da frequência cardíaca, principalmente por causa da estimulação beta adrenérgica (WILLIAMS et al., 1981), de fatores intrínsecos (SMITH et al., 1989) e pela modulação parassimpática (MASROOR et al., 2018). A modulação autonômica vagal e alteração do tônus vasomotor

parecem ser componentes importantes que interferem sobre a resposta não apenas da FC, mas também da PA após o EF (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2007). Em relação à atividade nervosa simpática muscular, esse desfecho apresenta associação com a concentração de noradrenalina plasmática e a resistência vascular periférica (URATA et al., 1987), que é um parâmetro importante e que também sofre ação por via reflexa, dos músculos esqueléticos envolvidos no EF, gerando uma diminuição da PA (PERI-OKONNY et al., 2015).

Considerando a influência da resposta endotelial sobre a PA, ressalta-se que após a prática de EF, a síntese de óxido nítrico pelas células nervosas é alterada e esse neurotransmissor tem a capacidade de agir sobre a função endotelial e a autorregulação cerebrovascular, as quais estão comprometidas em hipertensos e envolvidas no processo de neuroplasticidade (CHAPMAN et al., 2013). Além do mais, é importante destacar que após o EF o óxido nítrico tem a capacidade alterar a resposta cardiovascular, por meio de interferências sobre a medula rostral ventrolateral (ALLY; MAHER, 2008).

Além dos mecanismos periféricos, há evidências demonstrando que mecanismos centrais envolvidos com a hiperatividade simpática são fatores relevantes para o aumento da PA, devido a sua influência sobre a vasoconstrição e aumento débito cardíaco, além disso, esse aumento da ação simpática apresenta diferentes magnitudes, de acordo com o estágio da hipertensão (SMITH et al., 2004). Alterações na PA podem acontecer também por causa de alterações oxidativas geradas no sistema nervoso central, as quais são diminuídas com a prática de EF de forma crônica, principalmente devido a sua ação sobre as citocinas pró-inflamatórias e ativação das micróglia no núcleo hipotalâmico paraventricular (MASSON et al., 2014; MASSON et al., 2015).

No que se refere aos mecanismos que envolvem a transmissão de informações sobre a medula e que interferem sobre a PA, têm-se demonstrado que as alterações da PA também podem ocorrer por meio de informações transmitidas para o núcleo trato solitário no bulbo raquidiano, que está envolvido no processamento de transmissão de informações aferentes através dos receptores cardiovasculares (quimiorreceptores e barorreceptores aferentes arteriais e mecanorreceptores e quimiorreceptores aferentes cardíacos vagais) (SPYER, 1994; CIRIELLO; HOCHSTENBACH; RODER, 1994, TER HORST; STREEFLAND, 1994). Além disso, o núcleo trato solitário apresenta conexões extensas com diversas estruturas envolvidas com o controle autonômico, como a ponte, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo e córtex motor. As informações aferentes que chegam ao núcleo trato solitário geradas pela contração muscular proporcionam uma cascata de reações que ativam seus neurônios e consequentemente os neurônios da medula caudal ventrolateral, assim inibindo a medula rostral ventrolateral

gerando uma redução da atividade simpática para o coração e vasos periféricos. Ressalta-se que a ativação do núcleo trato solitário, por meio de informações aferentes advindas da ação muscular também pode excitar o núcleo motor dorsal do vago e núcleo ambíguo para aumentar a atividade parassimpática (POTTS, 2001; POTTS et al., 2003; ZUBCEVIC; POTTS, 2010).

Outro importante mecanismo que pode sofrer alterações em sua regulação no núcleo trato solitário e causar perturbações nas sinapses neuronais, envolve os níveis do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (SPARY et al., 2008). A ativação dos receptores gabaérgicos, através de sua ação inibitória aumentam a frequência cardíaca e ação simpática (POTTS et al., 2003). Ressalta-se que a hipertensão também está associada a alterações no funcionamento dos receptores do tipo gabaérgicos, os quais interferem no controle da PA, através da mediação da ação simpática (STEVENSON et al., 2017; DAVERN et al., 2014).

No que se refere à prática de EF, há estudos demonstrando seus efeitos a curto e longo prazos sobre o controle da PA de indivíduos hipertensos, por meio da ação em mecanismos centrais e periféricos sobre desfechos hemodinâmicos e autonômicos. Ressalta-se que embora alguns estudos não apresentem reduções significativas na PA sistólica e diastólica ao treinamento físico, as características dos participantes, limitações metodológicas, como perdas amostrais e os protocolos apresentados são fatores que podem justificar esses resultados (GONG et al., 2018; RADOVANOVIC et al., 2016).

Gong et al. (2018) demonstraram que apesar do tempo de treinamento físico de 15 semanas, a intensidade/tipo dos exercícios, a falta de controle de variáveis relacionadas à alimentação e a falta de métodos de mensuração da intensidade de exercícios podem ter sido fatores que influenciaram na não diminuição da PA nos hipertensos avaliados. Radovanovic et al. (2016) mesmo ao realizar o controle alimentar e o protocolo de estudos envolver a prática de exercício físico aeróbio durante 16 semanas, a grande perda amostral pareceu ser um fator que influenciou diretamente nos resultados relativos a esse desfecho pressórico.

Ainda, estudos prévios têm relatado que as repostas pressóricas relacionadas a poucas ou diversas sessões treinamento físico podem promover redução da PA sistólica, mas sem alterar de maneira significativa os valores da PA diastólica (ARIJA et al., 2018; CUNHA et al., 2016; FERRARI et al., 2017). Sabe-se que diversos fatores podem afetar as respostas do sistema cardiovascular ao exercício físico nos hipertensos, como o desenho de estudo proposto, o tipo de intervenção física realizada, a medicação anti-hipertensiva e as características clínicas dos pacientes. Por isso, ensaios clínicos de alta qualidade devem ser elaborados, na tentativa de tornar os dados menos imprecisos.

O quadro 1 demonstra um resumo de estudos publicados nos últimos anos sobre os efeitos do exercício aeróbio sobre a PA em pacientes com hipertensão arterial.

Quadro 1. Efeitos dos diversos protocolos de exercício físico sobre parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardíaco.

Autor, Ano	Método	Principais resultados
Arca et al., 2014	Ensaio clínico: Exercícios no solo (n= 19); Exercícios aquáticos (n= 19); GC (n= 14) Exercícios 3x semana durante, 12 semanas consecutivas por 50 minutos	↓ PA sistólica (- 12.2 mmHg) ↔ PAD
Pagonas et al., 2014	Ensaio clínico: GI: (n= 36), GC: (n=36). Treinamento aeróbio:8-12 semanas, durante 30-36 min.	↓ PAS (- 6.2 mmHg) ↓ PAD: (- 3.0 mmHg)
Sikiru; Okoye, 2014	Ensaio clínico: GI (n=162); GC (n= 161) Exercício aeróbio de leve intensidade, 3x semana por 8 semanas	↓ PAS (- 13.94 mmHg) ↓ PAD: (- 7.41 mmHg)
Mohr et al., 2014	Ensaio clínico: Grupo exercício alta intensidade (n= 21); Grupo moderada intensidade (n= 21); GC (n=20) Exercício aeróbio na piscina durante 15 semanas	↓ PAS (6%) ↔ PAD
Goessler et al., 2015	Cross-over: 34 hipertensos Caminhada por 55 minutos (60-75% da frequência cardíaca de reserva e sessão controle)	↔ PAS ↓ PAD: (- 6.5 mmHg)
Ohta et al., 2015	Cross-over: 65 hipertensos. Caminhadas diárias (10.000 passos) durante 4 semanas, o grupo controle manteve as atividades rotineiras	↓ PA (-2.6 mmHg) (HPE)
Cunha et al., 2016	Cross-over: 18 hipertensas obesas Exercício aeróbio realizado no ambiente aquático durante 45 minutos.	↓ PAS (- 2.68 mmHg) ↔ PAD
Radovanovic et al., 2016	Ensaio clínico: GI (n= 15); GC (n= 15) Exercícios 3x semana, por 16 semanas	↔ PAS e PAD
Santos et al., 2016	Cross-over: 20 hipertensos resistentes Exercícios aeróbios leve (50% FC máxima), moderada (75% FC máxima) por 45 minutos em uma bicicleta e controle (repouso durante 45 minutos).	↓ PAS (- 9.4 mmHg) ↓ PAD: (- 5.7 mmHg)
Damorim et al., 2017	Ensaio clínico: Treinamento de força: (n= 28); Exercício aeróbio: (n= 27) 50 sessões/3x semana, por 17 semanas	↓ PAS (- 16.5 mmHg) ↓ PAD: (- 11.6 mmHg)
Ferrari et al., 2017	Cross-over: 20 idosos hipertensos 3 intervenções: exercício aeróbio, exercício aeróbio + treinamento de força e uma sessão controle sem exercícios	↓ PAS (- 7 mmHg) exercício aeróbio ↔ PAD
Imazu et al., 2017	Cross-over: 51 hipertensos treinados; 50 hipertensos sedentários Protocolo: Sessão de exercício aeróbio e uma sessão controle	↓ PAS (- 9.3 mmHg) ↓ PAD: (- 12.4 mmHg)
Izadi, 2017	Ensaio clínico: GI: (n=15); GC: (n=15)	↓ PAS (- 6.3 mmHg)

	Programa de TIAI: 3x semana por 6 semanas	↓ PAD: (- 3.6 mmHg)
arija et al., 2018	Ensaio clínico: GI: (n=152); GC: (n=55) Sessões de 120 min/semana, por 9 meses	↓PAS (- 8.68 mmHg) ↔ PAD
Gong et al., 2018	Ensaio clínico: GI: (n=232); GC: (n=218) Programa de exercícios físicos durante 15 semanas	↔ PAS e PAD
He; Wei; Can; 2018	Ensaio clínico: 46 hipertensos; 23 normotensos Caminhada 3x semana por 12 semanas	↓ PAS (- 22.6 mmHg)
Liu et al., 2018	Ensaio clínico: 128 hipertensos GI: (n=43); GC: (n=43); GI2: (n=42) Sessões de 150 min/semana, por 4 meses	↓ PAS (- 11.9 mmHg) ↓ PAD (- 6.9 mmHg)
RAmirez-Jimenez et al., 2018	Cross-over: 23 hipertensos 4 sessões/intervalo de 2 semanas entre elas	↓ PAS (-6.3 mmHg)
Pires et al., 2020	Ensaio clínico 37 hipertensos Programa de exercícios físicos durante 8 semanas	↓ PAS (- 5.1 mmHg) ↔ PAD

GI: Grupo Intervenção; GC: Grupo Controle; PA: Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; HPE: Hipotensão Pós-Exercício; TIAI: Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; ↔ Sem Alteração; ↓ Diminuição (Queda).

Uma revisão publicada recentemente ratifica as informações apresentadas no quadro 1, demonstrando que o EF fornece melhorias sobre a PA. Esse estudo ressalta que quanto maior a quantidade de EF praticado, menores os riscos de desenvolver hipertensão (LIU, et al., 2017). Além do mais, há outras evidências (revisão de ensaios clínicos) apontando que o EF é capaz de diminuir consideravelmente a PA sistólica (3 a 20 mmHg) e PA diastólica (3 a 13 mmHg) de indivíduos hipertensos (BÖRJESSON et al., 2016).

Efeitos da ETCC sobre as respostas cardiovasculares

Intervenções seguras que possam potencializar os efeitos do EF sobre mecanismos que interferem sobre a PA são extremamente importantes porque o aumento da PA por longos períodos pode trazer sérios problemas às pessoas, como elevação dos riscos de problemas cardiovasculares e morte (BUNDY et al., 2017). Considerando esses pressupostos, acreditamos que a ETCC é uma técnica que pode potencializar os efeitos do EF sobre desfechos cardiovasculares.

Tem-se postulado que a ação da ETCC ocorre por mecanismos diversos, a curto e longo prazo, por exemplo, existe um termo conhecido como “doutrina somática” que tem sido usado afirmando que os efeitos da ETCC sobre o córtex humano são dependentes da polaridade utilizada durante a estimulação. A ETCC anódica produz uma maior excitabilidade somática, enquanto que a ETCC catódica uma maior hiperpolarização somática (RAHMAN et al., 2013). É importante ressaltar que esse conceito merece ser melhor explorado porque o fluxo de corrente contínua liberada durante a estimulação não se limita apenas às células neuronais ou ao corpo celular, mas sim aos diversos compartimentos e células presentes no córtex, como interneurônios, glia, dendritos, axônios, etc. Essas estruturas podem se tornar mais excitáveis, enquanto outras hiperpolarizadas seja com a corrente anódica e/ou catódica (BIKSON et al., 2004; CHAN; HOUNSGAARD; NICHOLSON, 1988; RADMAN et al., 2007). O campo elétrico gerado pelo fluxo da corrente, posicionamento dos eletrodos e das estruturas neuronais também são fatores que interferem nos efeitos da ETCC (BIKSON et al., 2004).

Considerando células corticais humanas típicas, tem-se postulado que os efeitos da ETCC anódica e catódica durante o período de estimulação são dependentes de sua ação sobre canais iônicos dependentes de voltagem presentes na membrana celular neuronal (NITSCHKE et al., 2003b). Ressalta-se que uma quantidade maior de estimulações pode gerar efeitos a longo prazo, mesmo após o término da estimulação (MONTE-SILVA et al., 2013). Alguns autores têm especulado que o processo de neuroplasticidade que ocorre após a estimulação por longos períodos envolve a ação de receptores glutamatérgicos como o receptor N-Metil D-Aspartato

(NITSCHKE et al., 2003b; NITSCHKE et al., 2004). É importante ressaltar que alterações no neurotransmissor ácido gama-aminobutírico também dependem das alterações nos potenciais elétricos das membranas celulares para gerar efeitos sobre a plasticidade sináptica. (NAYAK; BROWNING, 1999). Portanto, a atividade dos neurotransmissores são extremamente importante para as alterações no sistema nervoso central proporcionadas pela ETCC (STAGG et al., 2009).

Dados de uma metanálise (MAKOVAC; THAYER; OTTAVIANI, 2017) que investigou os efeitos da neuromodulação não invasiva, sobre a resposta cardiovascular em humanos não demonstrou resultados significativos sobre a ação da ETCC quando considerado parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardíacos, como a PA e a frequência cardíaca (ASLAKSEN; VASYLENKO; FAGERLUND, 2014; FLÖEL et al., 2008; HAMNER et al., 2015; RAIMUNDO; URIBE; BRASIL-NETO, 2012). Entretanto, outros autores demonstraram que a estimulação sobre T3 foi capaz de aumentar a atividade parassimpática e diminuir a atividade simpática em atletas (MONTENEGRO et al., 2011). O local escolhido para ser neuroestimulado podem estar associados a esses diferentes achados (MAKOVAC; THAYER; OTTAVIANI, 2017).

Acredita-se que algumas regiões corticais apresentam áreas que podem interferir sobre o controle autonômico devido às suas conexões anatômicas e funcionais com o núcleo bulbar cardiovascular (BA-M'HAMED et al., 1996; VILTART et al., 2003). No que se refere especificamente ao córtex insular, devido as suas conexões com regiões mais distais, por exemplo, com o núcleo do trato solitário e a medula rostral ventrolateral (NAGAI; HOSHIDE; KARIO, 2010) acreditamos que essa área exerça influência sobre o controle cardiovascular nos seres humanos.

Ainda, no tocante aos efeitos da ETCC sobre as respostas hemodinâmicas e autonômicas cardíaca, os resultados observados são divergentes. Considerando os estudos publicados na última década, a maioria em indivíduos saudáveis, observa-se que a ETCC não afetou significativamente alguns parâmetros hemodinâmicos (VERNIERI et al., 2010; CLANCY et al., 2014; VANDERMEEREN et al., 2010; RAIMUNDO et al., 2012; ASLAKSEN; VASYL et al., 2014; HAMNER et al., 2015; VITOR COSTA et al., 2015; BARWOOD et al., 2016; NIKOLIN et al., 2017). Estes achados podem ser devido, principalmente, às áreas que receberam a neuromodulação, como o córtex motor primário e parte dorsolateral do córtex pré frontal.

Similar resultado foi verificado por Okano et al., (2017), estes autores propuseram um protocolo de ETCC que promoveu estímulos na área cortical insular esquerda, os resultados

sugerem que protocolo utilizado pode não ter gerado estímulo suficiente para promover alterações corticais que ajustassem o controle autonômico cardíaco. Aditivamente, Soares et al. (2016) não observaram ajustes autonômicos cardíaco, contudo, verificaram que a ETCC foi capaz de promover redução da PA sistólica em indivíduos saudáveis.

Apesar dos estudos mais recentes que utilizaram a ETCC em indivíduos pós-acidente vascular encefálico e hipertensos tenham demonstrado algumas alterações nos parâmetros hemodinâmicos e pressóricos após as intervenções, as limitações metodológicas dos estudos deixam dúvidas sobre os verdadeiros resultados (HEINZ et al., 2020 e RODRIGUES et al., 2021).

No quadro 2 estão apresentados estudos que avaliaram os efeitos da ETCC sobre parâmetros hemodinâmicos e autonômicos cardíacos, com as respectivas montagens e os principais resultados.

Quadro 2. Desenho dos estudos, montagem da ETCC e resultados relacionados às respostas hemodinâmicas e autonômicas cardíaca.

Autor, Ano	Métodos					Principais resultados
	Desenho do estudo/ amostra	Montagem da ETCC		Intensidade (mA)	Quantidade (duração) da sessão	
Vandermeeren, Jamar, Osseman, 2010	GP / Saudáveis (n=30)	Ânodo: Área Fz ou Tíbia direita	Cátodo: Tíbia direita ou Área Fz	1	1 (20 min)	↔ PA, VFC e balanço simpático vagal: ETCC ativa vs sham
Vernieri et al., 2010	CO/ Saudáveis (n=10)	Ânodo: Córtex motor primário esquerdo M1 (C3) ou Braço ipsilateral	Cátodo: Braço ipsilateral ou Córtex motor primário esquerdo M1 (C3)	1	1 (15 min)	↔ VFC e FC média
Montenegro et al., 2011	CO/ Atletas e não atletas (n=20)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (20 min)	↑ AF, ↓ BF (somente em atletas): ETCC ativa vs sham
Raimundo, Uribe, Brasil-Neto, 2012	GP / Saudáveis (n=50)	Ânodo: Córtex motor primário esquerdo M1 (C3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	1	1 (20 min)	↔ PA e FC: ETCC ativa vs sham
Brunoni et al., 2013	CO/ Saudáveis (n=20)	Ânodo: CPFDL esquerdo (F3) ou CPFDL direito (F4) ou sham	Cátodo: CPFDL direito (F4) ou CPFDL esquerdo (F3) ou sham	1.5	3 (33 min)	↑ VFC (AF): após a ETCC anódica vs sham e catódica
Aslaksenvasylenko, Faerlund, 2014	GP / Saudáveis (n=75)	Ânodo: Córtex motor primário direito M1 (C4)	Cátodo: SO esquerda (Fp1)	2	1 (7 min)	↔ PAS: ETCC ativa vs sham.
Clancy et al., 2014	CO/ Saudáveis (n=22)	Ânodo: Córtex motor primário M1 Hemisfério não dominante (C3 ou C4) ou contralateral SO (Fp1 ou Fp2)	Cátodo: Contralateral SO (Fp1 ou Fp2) ou Córtex motor primário M1 Hemisfério não	1	2 (15 min)	↑ VFC (BF): ETCC anódica vs catódica e sham ↔ FC e PA: ETCC ativa vs sham

			dominante (C3 ou C4)			
Hamner et al., 2015	CO/ Saudáveis (n=15)	Ânodo: Córtex motor primário esquerdo M1 (C3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (40 min)	↔ PA, FC, fluxo sanguíneo e resistência vascular periférica: ETCC ativa vs sham
Vitor-Costa et al., 2015	CO/ Fisicamente ativos (n=11)	Ânodo: Bilateral M1 (área Cz) ou protuberância occipital	Cátodo: Protuberância occipital ou bilateral M1 (área Cz)	2	3 (13 min)	↔ FC: ETCC ativa vs sham
Barwood et al., 2016	CO/ Saudáveis (n=14)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	1,5;3,5 (experimento 1) 2;4,5 (experimento 2)	2 (20 min)	↔ FC: ETCC ativa vs sham em todos os experimentos
Piccirillo et al., 2016	CO/ Jovens e Idosos (n=50)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (15 min)	↓ BF, BF/AF, resistência periférica e ↑ AF (idosos): ETCC ativa vs sham
Soares et al., 2016	CO/ Saudáveis (n=12)	Ânodo: Córtex motor primário esquerdo M1 (C3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (20 min)	↓ PAS (- 6 mmHg) após ETCC ativa ↔ VFC, PAD e média
Nikolin et al., 2017	GP/ Participantes saudáveis (n=20)	Ânodo: CPFDL esquerdo (F3)	Cátodo: CPFDL direito (F4)	2	1 (15 min)	↔ AF e BF: ETCC ativa vs sham
Okano et al., 2017	CO/ Participantes saudáveis sedentários (n=13)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (20 min)	↔ FC e VFC: ETCC ativa vs sham
Petrocchi et al., 2017	CO/ Participantes saudáveis (n=34)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	2 (15 min)	↑ AF: ETCC ativa vs sham
Heinz et al., 2020	CO/ indivíduos pós-AVC (n=12)	Ânodo: Córtex insular esquerdo (T3)	Cátodo: sobre o músculo deltóide contralateral	2	1 (20 min)	↔ VFC e PA

Rodrigues et al., 2021	CO/ hipertensos (n=13)	Ânodo: Córtex motor primário esquerdo M1 (C3)	Cátodo: SO direita (Fp2)	2	1 (20 min)	↓ PAS (- 8.4 mmHg) ↓ PAD (-5.4) ETCC ativa vs sham
------------------------	---------------------------	---	-----------------------------	---	------------	--

CO: Cross-over; GP: Grupos paralelos; SO: Área Supra Órbital; PA: Pressão Arterial; VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca; CPFDL: Córtex Pré-Frontal DorsoLateral;
FC: Frequência Cardíaca; AF: Alta Frequência; BF: Baixa Frequência; AF/BF: razão entre as bandas de alta e baixa frequência.

SESSÃO II: Objetivos

OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da ETCC anódica sobre o córtex insular (lobo temporal esquerdo - T3) associada ao exercício aeróbio sobre a pressão arterial em indivíduos hipertensos.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar os efeitos da ETCC anódica sobre o córtex insular (lobo temporal esquerdo - T3) associada ao exercício aeróbio sobre a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos hipertensos.

SESSÃO III: Procedimentos Metodológicos

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Este estudo é um ensaio clínico, randomizado com dois grupos paralelos e com sigilo de alocação que seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials-CONSORT* (SCHULZ et al., 2010).

Local e Duração do Estudo

Este estudo foi realizado no período de janeiro a setembro de 2020. Após triagem, os pacientes realizaram coleta dos sinais, medidas antropométricas e bioquímicas. Posteriormente, as intervenções foram realizadas e as análises após as sessões foram refeitas.

Considerações Éticas e Registro do Estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, obedecendo criteriosamente à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CAAE: 04864918.3.0000.5184, Número do Parecer: 3.101.577; Anexo I) e foi registrado na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Número de registro: RBR-56jg3n). Os dados deste ensaio clínicos estão armazenados em uma plataforma digital (doi: 10.5281/zenodo.5790939).

É importante mencionar que antes do início do estudo todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), certificando sua concordância em participar do estudo. Previamente a essa concordância, os voluntários receberam informações detalhadas sobre os objetivos do estudo, os procedimentos que seriam submetidos, riscos e benefícios. Ainda, foi comunicado que sua identidade seria mantida em sigilo e que a qualquer momento poderia descontinuar do estudo.

Crítérios de Elegibilidade

Os indivíduos foram recrutados por meio de anúncios nas mídias eletrônicas/sociais e unidades básicas de saúde. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade acima de 18 anos, diagnosticados com hipertensão arterial, de acordo com a Medida Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas (PA sistólica $>120 <160$ mmHg e/ou diastólica $>80 <100$ mmHg) (WHELTON et al., 2018).

Foram excluídos pacientes que estavam sob medicação betabloqueadora, apresentassem histórico de doenças hematológicas, neurológicas, doenças vasculares

periféricas e acidente vascular encefálico, tivessem problemas cognitivos que impossibilitasse a execução de comandos, apresentassem limitações físicas que impedisse a realização do protocolo de exercícios, possuísssem aneurisma dissecante, doenças epiléticas, histórico de convulsões, implantes metálicos na região da cabeça, gestantes, alterações no eletrocardiograma ou tenham mudado a terapia medicamentosa por um período menor que 2 meses.

Os participantes foram descontinuados do estudo, caso consumissem mais que 30 ml de álcool e/ou 200 mg de cafeína por dia, faltassem 1 sessão, iniciassem uso de qualquer terapia de reposição hormonal, modificassem a classe ou a dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos ou engravidassem.

Randomização, Sigilo de Alocação e Análise por Intenção de Tratar

Após a inclusão, os participantes com hipertensão elevada, estágio 1 e/ou estágio 2 foram randomizados de forma estratificada, utilizando os valores da PA de 24 horas, através de sequências numéricas geradas pelo site www.randomization.com. Todo processo de randomização foi feito por um pesquisador que não fez parte da pesquisa.

Os indivíduos foram randomizados e alocados para o grupo (ETCC Ativo: GA) de pacientes hipertensos que receberam a ETCC ativa e fizeram exercícios aeróbios de moderada intensidade ou para o grupo (ETCC Sham: GS) de hipertensos que receberam a ETCC sham e realizaram exercícios aeróbios de moderada intensidade.

O sigilo de alocação foi feito por meio de envelopes opacos e o acesso a esse conteúdo ocorreu apenas por um pesquisador que não fazia parte do estudo para que os participantes incluídos e os pesquisadores que estavam fazendo as avaliações estivessem cegos em relação à alocação da amostra.

Protocolo Experimental

Previamente ao protocolo experimental, os hipertensos realizaram exames bioquímicos, teste de ergométrico, foram coletadas as medidas antropométricas, ECG e usaram a MAPA por 24 horas para que fosse coletada a PA (baseline). Além do mais, todos receberam orientações para evitar ingerir bebidas alcoólicas e cafeína, praticar exercícios ou usar tabaco 24 horas antes das avaliações.

Na figura 1 estão apresentados o protocolo do estudo e a sequência dos procedimentos que os pacientes com hipertensão arterial realizaram. No primeiro dia do protocolo de intervenções, assim que chegaram ao ambiente da pesquisa, descansaram por 15 minutos. Posteriormente, foi realizada a ETCC ativa ou *sham* por 20 minutos e logo após término da estimulação realizaram a sessão de exercício físico, conforme protocolo previamente descrito. Doze sessões foram realizadas em dias não consecutivos.

Logo após a primeira (T1) e a décima segunda (T2) sessões os indivíduos em posição supina foram reinstrumentados para que fossem coletados os sinais referentes ao ECG, e por fim realizaram a medida da PA por 24 horas.

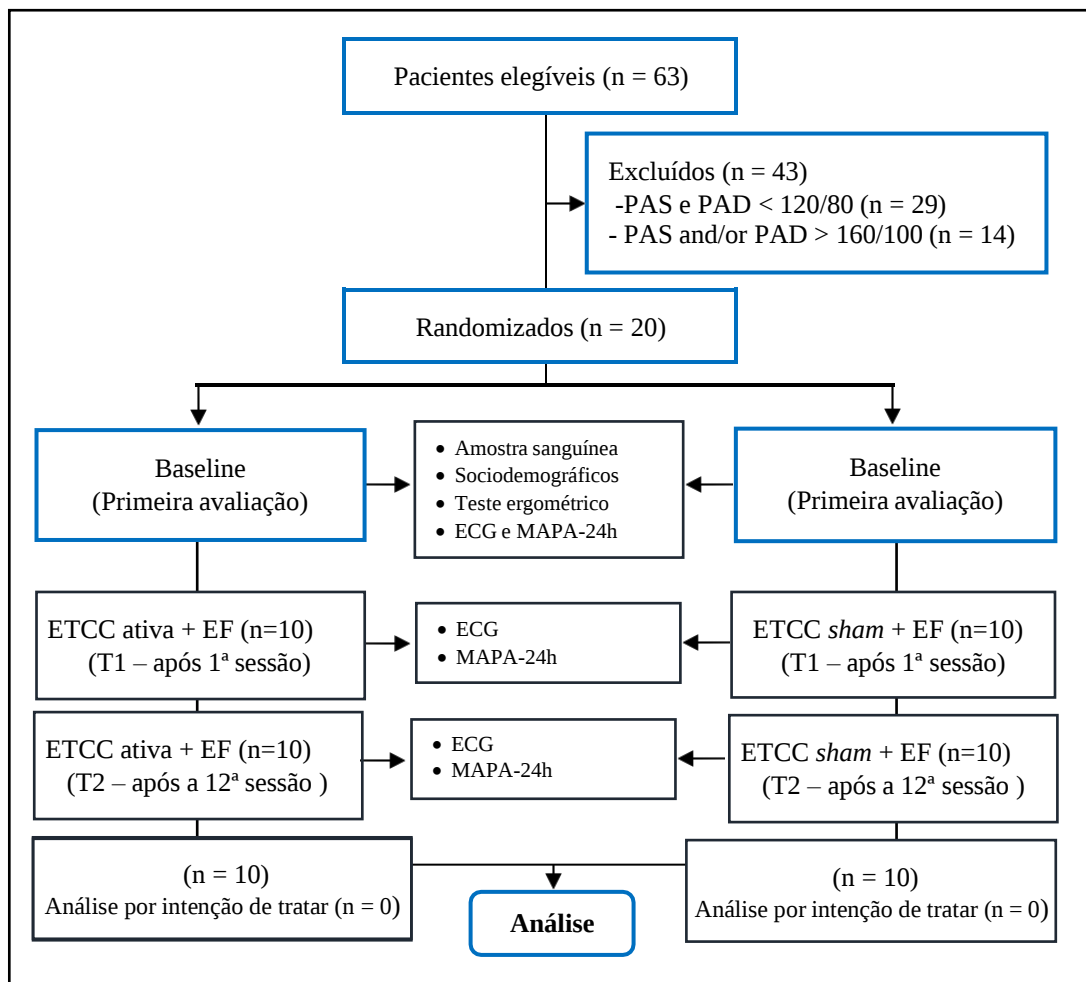


Figura 1. Desenho do estudo.

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; ETCC: Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua; EF: Exercício Físico; MAPA: Medida Ambulatorial da Pressão Arterial; ECG: EletroCardioGramma;

Medidas e Avaliação

Variáveis Sociodemográficas e Medidas Antropométricas

Os elementos sociodemográficos coletados foram o nome, idade, sexo, telefone, estado civil, uso de cigarros, quantidade de medicações em uso, peso/altura, escolaridade, circunferência da cintura e pescoço e histórico de doenças (Anexo).

Para mensurar as variáveis antropométricas foram utilizados uma balança eletrônica acoplada com um estadiômetro da marca Welmy® modelo W200, com precisão de 0,1 kg e 0,1 cm, respectivamente. Os valores de peso (kg) e estatura (cm) foram utilizados para determinar o IMC.

Exames Laboratoriais

Para os exames bioquímicos foram coletados 5ml de sangue por punção transcutânea na veia do antebraço, em seguida o sangue foi centrifugado a uma velocidade de 1500 rpm por 15 minutos, para separar os elementos figurados e o soro. Todo esse procedimento foi realizado por um profissional da área com vasta experiência, utilizando os métodos de assepsia necessários, como álcool, algodão, luvas e seringas descartáveis para a manutenção da higiene obedecendo às orientações conforme resolução nº466/12 do Conselho de Saúde do Brasil para experimentos com humanos. As análises bioquímicas de glicose, hemograma, colesterol total e frações, e triglicerídeos foram realizadas com a devida utilização das técnicas e equipamentos necessários para obtenção dos valores das variáveis (MOURA, 1982).

Teste Ergométrico

A avaliação da capacidade aeróbia foi realizada em uma esteira ergométrica para determinar a frequência cardíaca/zona alvo de treinamento. Para realizar o teste, os pacientes foram colocados na esteira rolante iniciando-se o exercício com o protocolo escalonado, aumentando-se a velocidade da esteira a cada 2-3min, totalizando 8 a 12 minutos. A interrupção do exame ocorreu quando o paciente apresentou cansaço, exaustão, sintomas indicativos de anormalidades cardiovasculares, alterações compatíveis com isquemia, alterações significativas do ritmo cardíaco ou atingisse a frequência cardíaca máxima. Essa mensuração da capacidade aeróbia foi feita para que pudessemos prescrever a intensidade de exercício desejada, baseado na frequência cardíaca, para cada um dos participantes (LÖLLGEN; LEYK, 2018).

Desfechos do Estudo

Pressão Arterial

Para responder ao objetivo primário deste estudo foi avaliada a PA, através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA®; Dyna-MAPA – CARDIOS, Brasil) que permite avaliar o comportamento fisiológico da PA na vigília, no sono, durante 3 e 24 horas. Todo o procedimento de coleta da PA seguiu as recomendações da *European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring* (PARATI et al., 2010). Para aquisição da PA, os indivíduos foram instrumentados com o manguito colocado no braço não dominante e, com cinto que continha o equipamento da MAPA. Além da instrumentação com a MAPA, os indivíduos foram orientados a preencher um diário sobre os acontecimentos e rotina que ocorreu durante o dia (hora de comer, se teve algum estresse físico ou psicológico, hora de deitar para dormir e ao acordar).

Variabilidade da frequência cardíaca

O Eletrocardiograma (ECG) (CARDIOS™, Brasil) na derivação DII bipolar foi utilizado para coletar o sinal elétrico do coração, a partir de três eletrodos que foram colocados no tórax do indivíduo, após assepsia e tricotomia. As séries temporais do intervalo cardíaco foram obtidas pelo software do próprio Holter com base na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e frequência.

Para a análise no domínio do tempo foram feitas análises dos intervalos RR através do desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo (rMSSD), o pNN50 que representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms, expressos em ms, e a interpolação triangular do histograma de intervalo NN (TINN). Esses índices podem representar tanto a atividade simpática/parassimpática quanto apenas a parassimpática (AUBERT; SEPS, BECKERS, 2003; NISKANEN et al., 2004;).

Na análise da VFC no domínio de frequência foram utilizadas as variações da frequência cardíaca nas bandas de Baixa Frequência (BF) (0.03–0.15 Hz), as quais têm sido associadas com a modulação simpática e parassimpática, as bandas de Alta Frequência (AF) (0.15–0.40 Hz), associadas à modulação parassimpática e a bandas de muito baixa frequência (≤ 0.04). Além dos componentes absolutos e normalizados das bandas de BF e AF, o balanço

simpato-vagal ou autonômico foi obtido, a partir da razão entre as bandas de AF e BF (CAMM et al., 1996).

Intervenção

Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua

O protocolo da ETCC foi realizado com estimulação ativa ou *sham*. A estimulação ativa foi realizada com eletrodo (ânodo) posicionado sobre o escalpo da região do córtex insular (lobo temporal esquerdo – T3), área localizada à 40% de distância à esquerda do ponto Cz e a 10% de distância do tragus, e o outro eletrodo (cátodo) sobre a região supraorbital contralateral (Fp2), de acordo com as normas internacionais para o sistema 10-20 EEG (DASILVA et al., 2011). Os eletrodos têm tamanho de 35 cm² e antes de serem posicionados foram imersos em uma solução salina (150 mMols de NaCl diluído em água). Uma corrente elétrica constante de 2 mA foi aplicada por 20 minutos e os eletrodos foram mantidos sobre o escalpo por uma bandagem elástica. A estimulação *Sham* foi realizada com eletrodo posicionado no mesmo local da ETCC ativa, entretanto a corrente de 2mA foi liberada por apenas 30 segundos (rampa de 10 segundos). A figura 2 demonstra as regiões do córtex temporal e insular.



Figura 2. A: Córtex temporal esquerdo em amarelo (superficial); b: córtex insular esquerdo em vermelho (após retirada do córtex temporal). Feito na plataforma biodigital.

Durante a ETCC ativa as pessoas geralmente relatam sentir formigamentos sobre os eletrodos e esse método para intervenção *Sham* teve o objetivo de fornecer inicialmente essa sensação, a qual é semelhante à percebida durante a ETCC ativa. O dispositivo que emitiu a corrente foi idêntico para a ETCC ativa e sham, isto é, funcionou da mesma forma e durante o mesmo tempo para ambos os grupos. Os eletrodos (ânodo e cátodo) foram ligados a um aparelho, o qual estava conectado a uma bateria de 9 Volts com corrente sendo controlada por

um multímetro digital profissional (DT832, WeiHua Electronic Co., Ltd, China) com um erro padrão de $\pm 1.5\%$ (SILVA-FILHO et al., 2018).

Todas as estimulações ocorreram imediatamente antes da execução dos exercícios e o protocolo foi baseado em estudos prévios que analisaram desfechos hemodinâmicos e autonômicos cardíacos (OKANO et al., 2015; SOARES et al., 2016) e que utilizaram a área T3 para ser neuromodulada (OKANO et al., 2015).

Monitorização da ETCC

Para avaliar os possíveis efeitos adversos, os participantes responderam no final de cada sessão se sentiram “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, tonturas ou qualquer outro sintoma (MATSUMOTO; UGAWA, 2016). Ao ser questionado sobre a intensidade destes efeitos, os indivíduos responderam usando as seguintes magnitudes de respostas: 0 para nenhum sintoma relatado, 1 para intensidade leve, 2 para intensidade moderada e 3 para intensidade forte.

Exercício Aeróbio

As sessões de exercícios aeróbio foram feitas em uma esteira ergométrica sem inclinação. Inicialmente foi feito um aquecimento (5 minutos à 57-63% da FC pico), posteriormente, durante 30 minutos o exercício físico foi feito à 64%-76% da FC máxima/pico (intensidade moderada) e por fim foi feita a volta à calma (5 minutos à 57-63% da FC máxima/pico), ilustrado na figura 3. Todo o protocolo foi baseado em recomendações do *American College Sports Medicine* (categoria A de evidência) sobre a prática de exercícios aeróbicos de moderada intensidade para indivíduos hipertensos (GARBER et al., 2011; PESCATELLO, 2015; PESCATELLO 2015b).

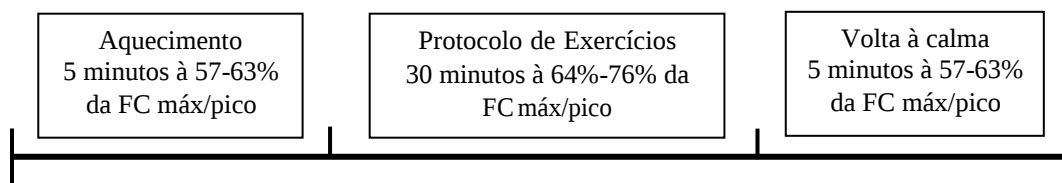


Figura 3. Protocolo das sessões de exercícios aeróbios.

FC Máx/pico: Frequência cardíaca máxima ou de pico.

Análise estatística

As análises foram realizadas por meio do software Jamovi (3rd generation). Além do mais, utilizou-se o Graph Pad Prism 5 para a construção dos gráficos. Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram aplicados para avaliar a normalidade da distribuição e homogeneidade da variância dos dados, respectivamente. As características demográficas basais e os escores clínicos foram comparados entre o grupo ETCC ativo e sham usando o teste t de Student para variáveis contínuas e o teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas.

Análises após a 1ª sessão: para a PAS e PAD (vigília, sono, 3 e 24 horas) foram mensuradas a média e desvio padrão (DP), diferença média (DM), erro padrão (EP), tamanho do efeito (eta square) e o p valor. Para as variáveis autonômicas foram calculadas a DM, EP e p valor.

Análises após a 12ª sessão: para a PAS e PAD (vigília, sono, 3 e 24 horas) foram mensuradas a média e DP, DM, intervalo de confiança, EP e p valor. Além disso, as diferenças intragrupos pré e pós-intervenções (delta) também foram calculadas. Ressalta-se que na análise da PAS e PAD durante as 3 horas, foi considerada a diferença entre três horas após a última intervenção e três horas do baseline no mesmo período do dia.

O General Linear Model foi usado como teste de hipótese para determinar o efeito da ETCC após a intervenção entre os grupos e o eta square foi calculado para mensurar o tamanho do efeito. O índice de massa corporal foi inserido como covariante. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. A relevância clínica mínima considerada para a PA sistólica e diastólica crônica foi uma queda de 4.11 e 1.79 mmHg, respectivamente (LEE et al., 2021).

SESSÃO IV: Resultados e Discussão

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta tese optou por seguir o modelo de artigo científico, em conformidade com a Norma 002/2015 que “*Dispõe sobre a normatização para elaboração das dissertações e teses do PAPGEF UPE/UFPB*”.

Desta forma, os resultados e discussão serão apresentados no formato de dois artigos, um deles aceito e o outro em processo de análise.

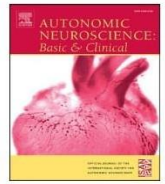
Artigo 1. Effects of transcranial direct current stimulation associated with an aerobic exercise bout on blood pressure and autonomic modulation of hypertensive patients: A pilot randomized clinical trial, foi publicado no periódico *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, Vol. 235, n°102866, com fator de impacto 3.1 e classificado como A3.

Artigo 2. Twelve sessions of tDCS does not potentiate the effects of aerobic exercise on blood pressure and heart rate variability of hypertensive patients: a pilot randomized controlled trial, foi submetido ao periódico *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*, com fator de impacto 3.0.



Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autneu

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

Edson Silva-Filho^{a,*}, Jéssica Albuquerque^b, Marom Bikson^c, Rodrigo Pegado^d,
Amilton da Cruz Santos^e, Maria do Socorro Brasileiro-Santos^e

^a Associated Postgraduate Program in Physical Education, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^b Department of Social Psychology, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^c Department of Biomedical Engineering, The City College of The City University of New York, New York, USA

^d Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte, Santa Cruz, Brazil

^e Associated graduate Program in Physical Education, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Transcranial direct current stimulation

Blood pressure

Autonomic nervous system

Exercise

Hypertension

ABSTRACT

The objective of this article was to evaluate the effects of an aerobic exercise bout associated with a single session of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left temporal lobe on blood pressure (BP) and heart rate variability (HRV) in hypertensive people. After met the inclusion criteria, twenty hypertensive people were randomized to active-tDCS or sham-tDCS group. Initially, they provided their sociodemographic data, a blood sample, and went through an evaluation of the cardiorespiratory performance. Then, a single session of tDCS with an intensity of 2 mA over the left lobe during 20 min was carried out. After tDCS, it was performed a session of moderate-intensity aerobic exercise during 40 min. BP during 24 h and HRV measurements were performed before (baseline) and after the intervention. Systolic BP during sleep time decreased in the active-tDCS group ($p = 0.008$). Diastolic BP showed a significant decrease 3 h after the intervention in the active-tDCS group ($p = 0.01$). An intragroup comparison showed a significant decrease in systolic BP 3 h after intervention only for the active-tDCS group ($p = 0.04$). Besides, there was a trend toward a difference in wake for diastolic BP for active-tDCS ($p = 0.07$). Lastly, there were no changes in the HRV for both groups. It is suggested that anodal tDCS associated with moderate-intensity aerobic exercise can decrease systolic and diastolic BP of hypertensive people during sleep time and 3 h after the intervention.

1. Introduction

Hypertension is a chronic condition with high prevalence worldwide. High blood pressure (BP) has a strong association with coronary heart disease, stroke, and end-stage renal disease. Also, it is among the main causes of mortality and disability (Whelton et al., 2017). Guideline recommendations provide pharmacological and nonpharmacological management to prevent and control high BP (Whelton et al., 2017). Recent treatment guideline emphasizes the importance of non-pharmacological interventions for mild or moderate hypertension aiming to control BP and improve quality of life (Ghadieh and Saab, 2015).

The reduction in BP post-exercise is clinically relevant and could be observed for hours after an exercise session (de Brito et al., 2019). A

structured exercise program decreases systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and has been frequently recommended for adults (Cornelissen and Smart, 2013). In hypertensive individuals, aerobic training reaches a threshold reduction of 4,4 mmHg in SBP after ten sessions because of cardiac output reduction and sympathetic activity decreases. The improvements of the vascular tone and reduction of peripheral vascular resistance also are important factors that influence BP reduction (Damorim et al., 2017; Sabbahi et al., 2016).

Long-lasting adaptation in central nervous system (CNS) contributes to the maintenance of hypertension. In this sense, the lifetime environmental and physiological challenges can modify mechanisms that mediate hypertensive response sensitization (Johnson and Xue, 2018). Thereby, studies suggest the importance of the CNS to control

* Corresponding author at: R. Passos de Miranda, Santa Cruz, Rio Grande do Norte 59200-000, Brazil.

E-mail address: edson.fisio.meneses@gmail.com (E. Silva-Filho).

physiological and behavioral systems associated with BP response (Johnson and Xue, 2018). The left structure of the insular cortex predominantly controls parasympathetic cardiovascular parameters and is involved in post-exercise hypotension through changes in its neural activity and blood flow (Okano et al., 2015). The influence of the CNS on post-exercise hypotension is considered important to produce baroreflex and vascular adaptations (Oliveira et al., 2018).

Neuromodulatory interventions focused on the autonomic nervous system (ANS) could improve neuroplasticity and hypotension, providing a new strategy and complementary treatment to control BP (Cogi-amanian et al., 2010). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a wearable, low-risk, tool to potentiate the effects of physical exercise mainly due to an increase in parasympathetic response (Heinz et al., 2020). Varied populations including healthy subjects, post-stroke patients and athletes showed changes in sympathetic and parasympathetic nervous system activity after neuromodulation (Okano et al., 2015; Heinz et al., 2020; Clancy et al., 2014). A proposed mechanism for these effects is delayed vagal withdrawal and reduced sympathetic modulation. Neuroplasticity of several cortical areas has been reported after tDCS treatment (Okano et al., 2015; Heinz et al., 2020; Clancy et al., 2014).

The association of aerobic exercise with tDCS may potentiate the effects on BP mainly through ANS functioning modulation. We hypothesized a significant difference in post-exercise hypotension in hypertensive individuals who underwent aerobic exercise associated with tDCS compared with aerobic exercise alone. This study evaluates the effects of an aerobic exercise bout associated with a single session of anodal tDCS over the left temporal lobe (T3) on BP and Heart Rate Variability (HRV) in hypertensive people.

2. Material and methods

2.1. Trial design

This is a parallel, triple blinded clinical trial with two arms. The study was conducted according to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), declaration of Helsinki (1964), and resolution No. 466/12 of the National Health Council. The study was performed at the Federal University of Paraíba and registered in the Ethics Committee (Number: 3.101.577), and the Brazilian Clinical Trials platform (ID: RBR-56jg3n) on March 05, 2019. It is a pilot study and preliminary data about the use of tDCS in hypertensive individuals were assessed. The effect of tDCS on SBP, DBP, and HRV parameters can be used to determine the power and sample size for future studies.

2.2. Participants

Participants were recruited through advertisements in electronic/social media and Health Units. The study included individuals of both sexes, aged over 18 years, diagnosed with arterial hypertension, according to the Ambulatory Blood Pressure Measurement (ABPM) (systolic BP > 120 < 160 mmHg) and/or diastolic (>80 < 100 mmHg) (Whelton et al., 2017). The study excluded individual with any history of hematological and neurological diseases; taking beta-blocking medication; presence of peripheral vascular diseases, previous stroke, cognitive impairment, dissecting aneurysm, epileptic diseases, history of seizures; physical limitations that prevent the performance of the exercise protocol; metallic implants in the head; pregnancy or lactating; changes in the electrocardiogram or changed drug therapy for less than 2 months. Participants were discontinued from the study if they consumed more than 30 g of alcohol and/or 200 mg of caffeine per day, started using any hormone replacement therapy, or modified the class or dosage of antihypertensive drugs.

Participants were randomly allocated to the active-tDCS or sham-tDCS groups. The entire randomization process was carried out by staff who were not otherwise participating in the study. The included

participants and the researchers conducting evaluation were blind to the allocation of the sample.

2.3. Outcomes

After being elected to the study, the participants provided their sociodemographic data, a blood sample, went through an evaluation of the cardiorespiratory performance, measurement of the BP, and electrocardiogram. It was assessed data from primary and secondary outcomes before (baseline) and after intervention (T1) in wake and sleep, completing 24 h of measurement. A complementary analysis was done for SBP and DBP 3 h after intervention.

Sociodemographic data were assessed to characterize the sample and included age, sex, telephone, use of cigarettes, medications, weight (kg), height (m), neck circumference, and comorbidities (diabetes). To measure anthropometric variables, an electronic scale coupled with a Welmy™ model W200 stadiometer was used, with an accuracy of 0.1 kg and 0.1 cm, respectively. The values of weight and height were used to determine body mass index.

The assessment of aerobic capacity was performed on a treadmill to determine the heart rate/target zone of training. The patients were placed on the treadmill, starting the exercise according to the protocol chosen by an experienced cardiologist, increasing the treadmill speed every 2–3 min, totaling 8 to 12 min. The examination was interrupted if the patients experienced tiredness, exhaustion, symptoms indicative of cardiovascular abnormalities, changes compatible with ischemia, significant changes in heart rhythm, or reaching maximum heart rate. This measurement of aerobic capacity was carried out to prescribe the desired exercise intensity, based on heart rate, for each participant (Löllgen and Leyk, 2018).

To answer the primary objective of this study, BP was evaluated through Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM; Dyna-MAPA - CARDIOS™, Brazil) that allows the assessment of the physiological behavior of blood pressure for 24 h in baseline and 24 h after intervention. The entire BP collection procedure followed the recommendations of the European Society of Hypertension Practice Guidelines for home BP monitoring (Parati et al., 2010). For assessment of BP, individuals were instrumented with a cuff that was placed on the non-dominant arm and, with a belt that contained the ABPM equipment. In addition to the ABPM instrumentation, individuals were instructed to fill in a diary about the events and routine that occurred during the day (period of meals, if had any physical or psychological stress, time to sleep, and when woke up).

Besides, at baseline and after intervention (T1), the Holter Electro-CardioGram (ECG) monitoring (CARDIOS™, Brazil) in the bipolar DII derivation was used to collect the electrical signal from the heart for 15 min in a supine position, however, it was considered a 5-minute analysis. Three electrodes were placed on the individuals' chest, after asepsis and trichotomy. Time series of the cardiac interval was obtained by the Holter software based on the HRV in the domain of time and frequency. For the time domain, different RR intervals analysis were performed and represented in ms according to the following variables: pNN50, rMSSD, SDNN, TINN. These indices represent both sympathetic/parasympathetic activity and/or parasympathetic activity. In the analysis of HRV in the frequency domain, variations in heart rate were analyzed in very low frequency (VLF) bands (0.0033–0.04 Hz), low frequency (LF) bands (0.03–0.15 Hz), which have been associated with sympathetic and parasympathetic modulation, and high frequency (HF) bands (0.15–0.40 Hz), associated with parasympathetic modulation. In addition to the absolute and normalized components of the LF and HF bands, the autonomic balance was obtained from the ratio between HF and LF (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

For biochemical tests, 5 ml of blood was collected by a transcutaneous puncture in the forearm vein, then the blood was centrifuged at a speed of 1500 rpm for 15 min, to separate the figured elements and

the serum. This entire procedure was performed by an experienced professional, using the necessary asepsis methods. Biochemical analyzes of glucose, blood count, total cholesterol and fractions, and triglycerides were performed with the proper use of the techniques and equipment necessary to obtain the values of the variables (International Council for Standardization in Haematology et al., 2014). The flowchart of the study is illustrated in Fig. 1.

2.4. Interventions

tDCS protocol was performed for one session using active or sham stimulation. Active stimulation was performed with an anode electrode positioned over left temporal lobe (T3) and the cathode electrode placed on the contralateral supraorbital region (Fp2). Electrode positioning was determined according to international standards for the 10–20 EEG system (Bikson et al., 2016). The electrodes contact area was 35 cm² (5 cm × 7 cm) and were saturated with saline solution (150 mM NaCl). A constant electric current of 2 mA was applied for 20 min. Sham stimulation was performed with the same electrode montage, with 2 mA current applied for 30 s (Bikson et al., 2016; Lefaucheur et al., 2017). The electrodes were connected to a custom tDCS device with current monitored by a multimeter (DT832, WeiHua Electronic Co., Ltd., China). tDCS stimulation was performed immediately before the exercise session.

Immediately after tDCS, aerobic exercise was carried out on a treadmill with no inclination. Initially, a warm-up was performed (5 min at 57%–63% of maximum/peak heart rate), then, for 30 min, physical exercise was carried out at 64%–76% of maximum/peak heart rate (moderate intensity) and finally, cool down (5 min at 57%–63% of maximum/peak heart rate). The entire protocol was based on the American College of Sports Medicine (ACSM) recommendations (category A of evidence) on the practice of moderate-intensity aerobic exercises for hypertensive individuals (Pescatello et al., 2004; Garber et al., 2011). Fig. 2 illustrates the study protocol in both groups and ABPM evaluation during 3 h after interventions.

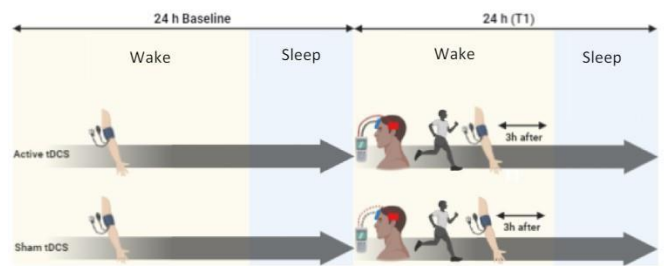


Fig. 2. Timeline of the intervention. 24 h of ABPM was assessed in baseline and after tDCS + aerobic exercise for both groups in a parallel trial (T1). A secondary analysis was performed with ABPM 3 h after intervention.

2.5. Statistical methods

Analyses were performed using the SPSS software (V.19.0, Chicago, USA). Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SD). For SBP and DBP the mean difference (MD) and standard error (SE) were calculated. The Shapiro-Wilk and Levene's test were applied to assess the normality of the distribution and homogeneity of variance of the data, respectively. The baseline demographic characteristics and clinical scores were compared between the sham and active group using Student's *t*-test (or nonparametric) for continuous variables and chi-square test for categorical variables. ANCOVA was used to determine the effect of tDCS on post-intervention after controlling for pre-intervention and BMI. *Post hoc* analysis was performed with a Bonferroni adjustment. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

3. Results

A total of 63 individuals were screened for eligibility. Forty-three individuals were excluded for not meeting the inclusion criteria. Twenty participants were randomized to each group (active-tDCS or sham-tDCS) and all patients completed the entire experimental protocol (Fig. 1). No unexpected or severe adverse effect occurred during tDCS

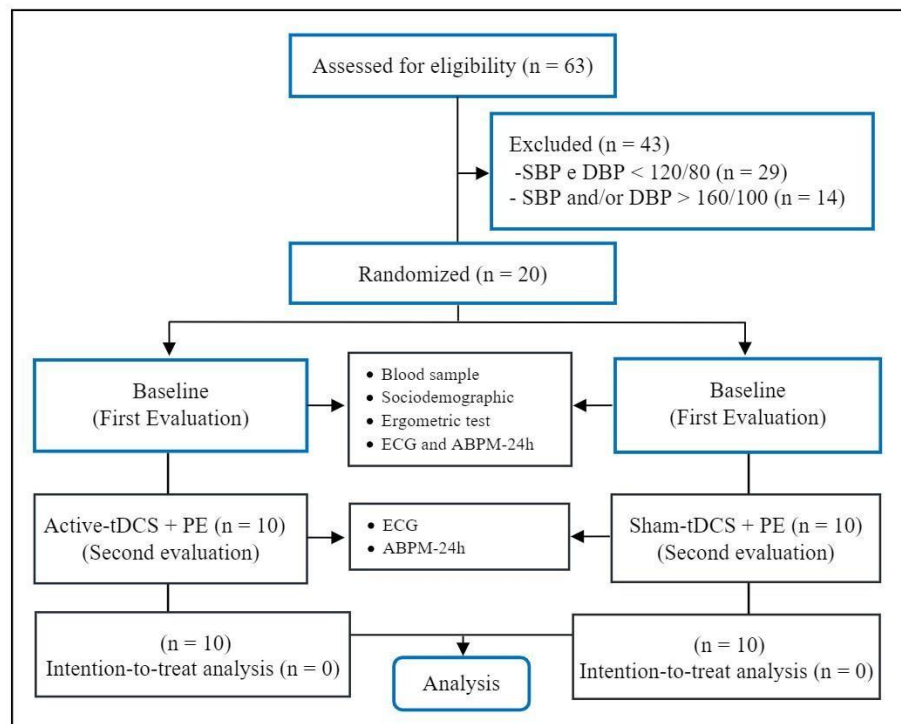


Fig. 1. Flowchart of the study. PE: Physical exercise; ECG: Electrocardiogram; ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring; ABPM-24 h: Ambulatory blood pressure monitoring for 24 h; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. tDCS: Transcranial direct current stimulation.

and exercise protocols. No significant difference between groups was found for socio-demographic and clinical characteristics in the baseline, except for body mass index (Table 1). ANCOVA was performed and BMI was added as a covariate.

SBP during sleep was significantly lower in the active-tDCS group in post-intervention $F(1,16) = 9.165$, $p = 0.008$, partial $\eta^2 = 0.36$ (MD: -6.35 ; SE: 2.1). However, no significant difference was found for DBP during sleep $F(1,16) = 3.888$, $p = 0.06$, partial $\eta^2 = 0.19$ (MD: -3.49 ; SE: 1.77). DBP 3 h after intervention showed a significant decrease in active-tDCS group $F(1,16) = 7.204$, $p = 0.01$, partial $\eta^2 = 0.31$ (MD: -7.46 ; SE: 2.78) (Fig. 3). Also, an intragroup comparison showed a significant decrease in SBP 3 h after intervention only for active-tDCS group ($p = 0.04$). A decrease in wake SBP was found for active-tDCS, but no significant difference between group was found $F(1,16) = 1.376$, $p = 0.25$, partial $\eta^2 = 0.07$ (MD: -3.61 ; SE: 3.08). Note a trend toward difference in wake DBP for active-tDCS $F(1,16) = 3.519$, $p = 0.07$, partial $\eta^2 = 0.18$ (MD: -3.91 ; SE: 2.08). There was a decrease in SBP mean (MD: -3.67 ; SE: 2.4) and DBP mean (MD: -3.02 ; SE: 1.67) for active-tDCS group, but no significant difference was found ($p = 0.14$ and $p = 0.08$ respectively). Blood pressure results is shown in Fig. 3.

No significant difference between groups was found for HRV parameters according by ANCOVA (Table 2).

4. Discussion

This study assessed the acute effects of anodal tDCS associated with an aerobic exercise bout on BP and ANS in hypertensive individuals. SBP decreased during sleep time and 3 h after the intervention in the active-tDCS group. Also, DBP was reduced significantly 3 h after the intervention in the active-tDCS group. There were no changes in the HRV parameters for both groups. To our knowledge, this is the first study to show the effect of tDCS associated with aerobic exercise on BP and ANS in hypertensive individuals.

Postexercise hypotension may directly contribute to the chronic reductions in BP in hypertensive patients, but the mechanism of how pressure is regulated, and the long-term changes remains unclear (Halliwill et al., 2013). It was suggested that the magnitude of postexercise hypotension can predict the longer-term benefits (Halliwill et al., 2013) and previous studies suggest that neuromodulation can infer in ANS and cardiovascular control (Sampaio et al., 2012). We speculate that the association of both interventions might have increased the parasympathetic modulation and reduced the sympathetic activity.

tDCS has emerged as a strategy to modulate BP and HRV variables in different chronic conditions, (Heinz et al., 2020; Sampaio et al., 2012) aiming at decreasing cardiovascular risk (Sampaio et al., 2012). Aerobic

exercise is considered the gold standard treatment to control BP and has shown improvement in cardiometabolic function through different mechanisms (Boutcher and Boutcher, 2017). The association with both methods may potentiate the regulatory mechanisms involved in the emergency of high BP. One of the paths involved in this response is the sympathetic and parasympathetic activity which interferes with vascular tone and peripheral resistance (Fagard and Cornelissen, 2007). However, in this study, no significant change was found for HRV after intervention for both groups.

Sleep time showed a significant reduction in SBP after the intervention for the active-tDCS group. Sleep is a physiologic process that is not completely understood. However, its restorative effects on the brain have been extensively studied, (Krone et al., 2017) including the GABA and glutamate neurotransmitters which regulate the sleep process. Some authors showed that tDCS was able to alter the concentration of these neurotransmitters (Heimrath et al., 2020). The influence of endogenous mechanisms may promote changes in cardiac output and consequently on BP. Many of these mechanisms are controlled by the hypothalamus and are essential for controlling BP (Fabbian et al., 2013; Saper et al., 2005). Exercise is considered a potent physiological stimulus over the hypothalamus (Duclos and Tabarin, 2016). Besides, tDCS can modulate the hypothalamus across different pathways through several cortical regions (Brunelin and Fecteau, 2015). So, it is possible that tDCS associated with physical exercise might have potentiated the effects over the hypothalamus, improving its functioning and decreasing BP during sleep time.

Considering the short-term effects there was a reduction in SBP and DBP 3 h after the intervention. Previous studies described the post-exercise hypotension, related to vascular resistance decreasing, after aerobic exercise. As the insular cortex is an area responsible for the control of arterial hypertension (de Brito et al., 2019; Cogiamanian et al., 2010), we suggest that anodal tDCS over the insular cortex could be a strategy to potentialize the effects of postexercise hypotension. Corroborating this assumption (Okano et al., 2015), showed that healthy subjects with high aerobic capacity presented higher vagal modulation of the heart rate and greater HRV, comparing active to sham-tDCS. Anodal tDCS over the left insular cortex may have increased the parasympathetic modulation at rest (Montenegro et al., 2011). But these effects in hypertensive individuals are still unknown.

Future investigations involving additional numbers of sessions of tDCS and different intensity of effort or duration of exercise could provide more information about the mechanism of action and physiological results. tDCS seems to be a safe and useful resource to improve cardiovascular parameters in hypertensive individuals, however the use of tDCS associated with physical exercise needs to be more elucidated.

There were some limitations in this study. It is important to mention that vasodilating substances (Olver and Laughlin, 2016), insulin resistance (Whillier, 2020), and kidney function (Wilkinson et al., 2016) can also affect blood pressure and it was not measured. Also, the HRV, evaluated by the Holter should be assessed during 24 h, so a better correlation between blood pressure and HRV would be performed properly.

5. Conclusion

Anodal tDCS over the left temporal lobe associated with aerobic physical exercise was able to decrease systolic and diastolic BP of hypertensive people during sleep time and 3 h after the intervention. No changes were detected in the HRV after the intervention.

Financial support

None.

Table 1
Baseline socio-demographic and clinical characteristics.

Outcomes	Active-tDCS (n = 10)	Sham-tDCS (n = 10)	p value
Age (years)	56.8 ± 7.5	51.1 ± 12.8	0.09
BMI	29.4 ± 1.8	30.8 ± 4.9	0.01
Neck circumference (cm)	37.7 ± 3.5	38.1 ± 3.6	0.65
Sex (female %)	70%	60%	0.63
Smoke (yes %)	20%	10%	0.53
Comorbidities (diabetes)	30%	20%	0.60
Biochemical tests			
Red-blood cells (μl)	4.67 ± 0.44	4.49 ± 0.57	0.43
Hematocrit (%)	42.1 ± 3.1	40.6 ± 5.7	0.50
Platelets (μl)	243.1 ± 25.9	230.5 ± 54.2	0.51
Glucose (mg/dl)	103.4 ± 35.3	108.2 ± 59.4	0.82
Total cholesterol (mg/dl)	203.1 ± 59.6	178.0 ± 32.4	0.25
LDL-cholesterol (mg/dl)	123.8 ± 51.8	105.2 ± 29.9	0.33
HDL-cholesterol (mg/dl)	51.7 ± 15.4	54.8 ± 18.3	0.68
Triglycerides (mg/dl)	175.5 ± 113.4	164.6 ± 62.7	0.79

Data presented in mean and standard deviation; %: percentual; cm: centimeters; μl: Units per liter; mg/dl: milligrams per deciliter.

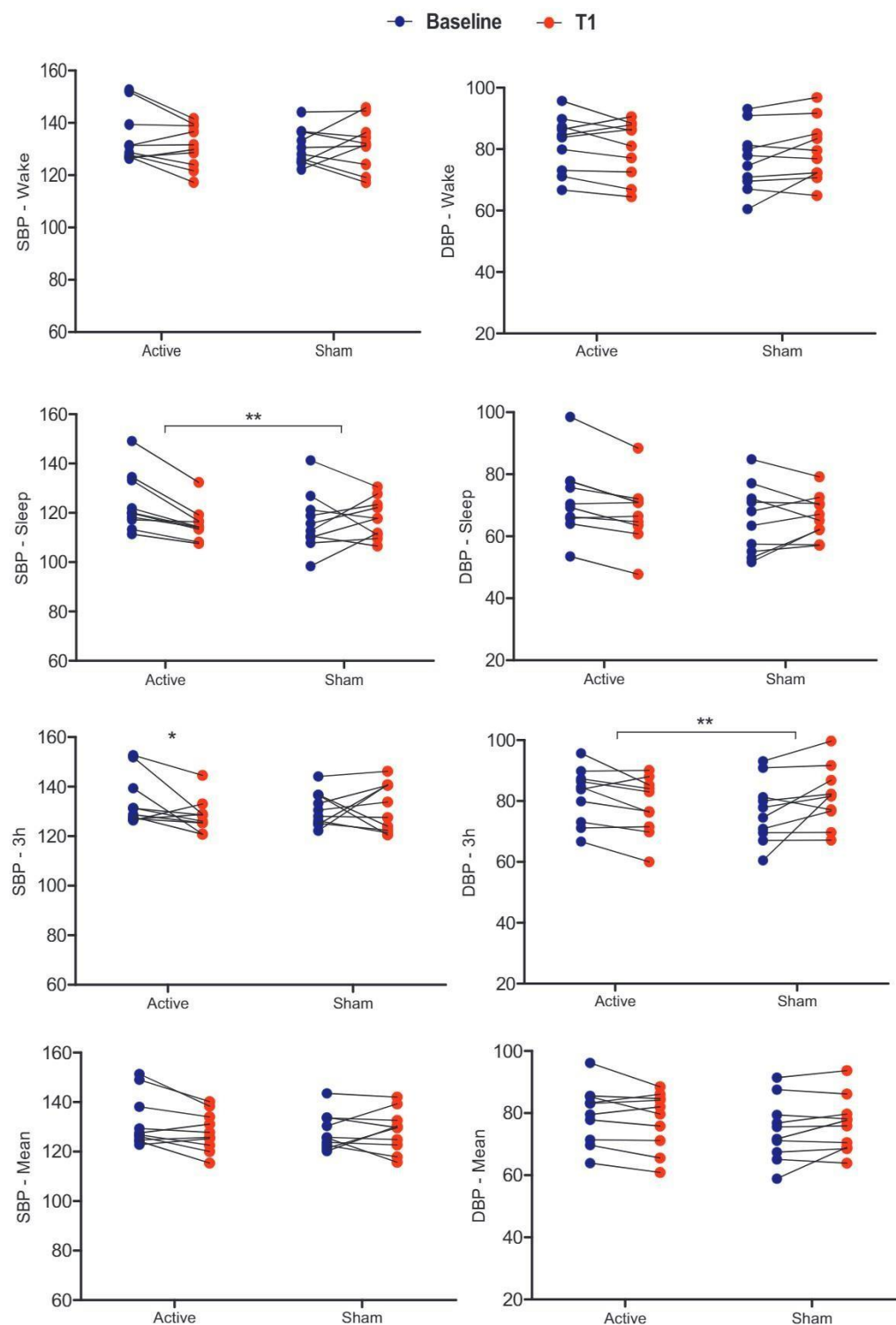


Fig. 3. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) blood pressure in wake, sleep and after 3 h of intervention. *Denote significant intragroup difference only in active tDCS group. **Denote significant difference between groups.

CRediT authorship contribution statement

ESF, JA and MSBS designed and conducted the study, including patient recruitment, data collection, and data analysis. ESF, MB, RP, ACS and MSBS prepared the manuscript draft with important intellectual input. RP performed the statistical support in analyzing the data. All

authors had complete access to the study data and approved the final manuscript.

Declaration of competing interest

The City University of New York has patent on brain stimulation with

Table 2

Baseline vs after intervention (T1) in heart rate variability parameters between groups according to ANCOVA.

Outcomes	Mean difference	Std. error	f	p value
HF ms2	147.94	213.8	0.479	0.49
HF nu	4.38	7.56	0.335	0.57
LF HF	0.21	0.54	0.155	0.69
LF ms2	71.094	79.750	0.795	0.38
LF nu	4.372	7.568	0.334	0.57
pNN50	7.229	5.264	1.886	0.18
rMSSD	10	7.470	1.795	0.19
SDNN	6.716	5.300	1.605	0.22
TINN	30.296	20.027	2.288	0.15
VLF	56.564	69.171	0.669	0.42

HF: High-frequency power; LF: Low-frequency power; pNN50: Percentage of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds; rMSSD: Square root of the mean squared difference of successive RR intervals; SDNN: Standard deviation of RR intervals; TINN: Triangular interpolation of NN interval histogram; VLF: Very low frequency.

MB as the inventor. MB has equity in Soterix Medical Inc.

References

- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., et al., 2016. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul.* 9, 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>.
- Boutcher, Y.N., Boutcher, S.H., 2017. Exercise intensity and hypertension: what's new? *J. Hum. Hypertens.* 31, 157–164. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.62>.
- Brunelin, J., Fecteau, S., 2015. Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Brain Stimul.* 8, 173–176. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.021>.
- Clancy, J.A., Johnson, R., Raw, R., Deuchars, S.A., Deuchars, J., 2014. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the motor cortex increases sympathetic nerve activity. *Brain Stimul.* 7, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.005>.
- Cogiamanian, F., Brunoni, A.R., Boggio, P.S., Fregni, F., Ciocca, M., Priori, A., 2010. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med. Hypotheses* 74, 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.08.037>.
- Cornelissen, V.A., Smart, N.A., 2013. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e004473 <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>.
- Damorim, I.R., Santos, T.M., Barros, G.W.P., Carvalho, P.R.C., 2017. Kinetics of hypotension during 50 sessions of resistance and aerobic training in hypertensive patients: a randomized clinical trial. *Arq. Bras. Cardiol.* 108, 323–330. <https://doi.org/10.5935/abc.20170029>.
- de Brito, L.C., Fecchio, R.Y., Peçanha, T., Lima, A., Halliwill, J., Forjaz, C.L.M., et al., 2019. Recommendations in post-exercise hypotension: concerns, best practices and interpretation. *Int. J. Sports Med.* 40, 487–497. <https://doi.org/10.1055/a-0938-4415>.
- Duclos, M., Tabarin, A., 2016. Exercise and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front. Horm. Res.* 47, 12–26. <https://doi.org/10.1159/000445149>.
- Fabbian, F., Smolensky, M.H., Tiseo, R., Pala, M., Manfredini, R., Portaluppi, F., 2013. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol. Int.* 30, 17–30. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.715872>.
- Fagard, R.H., Cornelissen, V.A., 2007. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 14, 12–17. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3280128bbb>.
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., et al., 2011. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e328013e318213fefb>.
- Ghadi, A.S., Saab, B., 2015. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can. Fam. Physician* 61, 233–239.
- Halliwill, J.R., Buck, T.M., Laceywell, A.N., Romero, S.A., 2013. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilation: what happens after we exercise? *Exp. Physiol.* 98, 7–18. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058065>.
- Heart rate variability, 1996. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 17, 354–381.
- Heimrath, K., Brechmann, A., Blobel-Lüer, R., Stadler, J., Budinger, E., Zaehle, T., 2020. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the auditory cortex modulates GABA and glutamate: a 7 T MR-spectroscopy study. *Sci. Rep.* 10, 20111. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77111-0>.
- Heinz, G., De Angelis, K., Dal Corso, S., Sousa, M.H.G., Viana, A., Dos Santos, F., et al., 2020. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and exercises treadmill on autonomic modulation of hemiparetic patients due to stroke-clinic test, controlled, randomized, double-blind. *Front. Neurol.* 10, 1402. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01402>.
- Briggs, C., Culp, N., Davis, B., d'Onofrio, G., et al., International Council for Standardization in Haematology., Writing Group, 2014. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int. J. Lab. Hematol.* 36, 613–627. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12201>.
- Johnson, A.K., Xue, B., 2018. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 14, 750–766. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0068-5>.
- Krone, L., Frase, L., Piosczyk, H., Selhausen, P., Zittel, S., Jahn, F., et al., 2017. Top-down control of arousal and sleep: fundamentals and clinical implications. *Sleep Med. Rev.* 31, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.005>.
- Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., et al., 2017. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* 128, 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>.
- Löllgen, H., Leyk, D., 2018. Exercise testing in sports medicine. *Dtsch. Arztebl. Int.* 115, 409–416. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0409>.
- Montenegro, R.A., Farinatti Pde, T., Fontes, E.B., Soares, P.P., Cunha, F.A., Gurgel, J.L., et al., 2011. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci. Lett.* 497, 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.019>.
- Okano, A.H., Fontes, E.B., Montenegro, R.A., Farinatti Pde, T., Cyrino, E.S., Li, L.M., et al., 2015. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br. J. Sports Med.* 49, 1213–1218. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091658>.
- Oliveira, R., Barker, A.R., Debras, F., O'Doherty, A., Williams, C.A., 2018. Mechanisms of blood pressure control following acute exercise in adolescents: effects of exercise intensity on haemodynamics and baroreflex sensitivity. *Exp. Physiol.* 103, 1056–1066. <https://doi.org/10.1113/EP086999>.
- Olver, T.D., Laughlin, M.H., 2016. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 310, H337–H350. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00440.2015>.
- Parati, G., Stergiou, G.S., Asmar, R., Bilo, G., de Leeuw, P., Imai, Y., et al., 2010. ESH working group on blood pressure monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J. Hum. Hypertens.* 24, 779–785. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.54>.
- Pescatello, L.S., Franklin, B.A., Fagard, R., Farquhar, W.B., Kelley, G.A., Ray, C.A., et al., 2004. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 533–553. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000115224.88514.3a>.
- Sabbahi, A., Arena, R., Elokda, A., Phillips, S.A., 2016. Exercise and hypertension: uncovering the mechanisms of vascular control. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 59, 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.09.006>.
- Sampaio, L.A., Fraguas, R., Lotufo, P.A., Benseñor, I.M., Brunoni, A.R., 2012. A systematic review of non-invasive brain stimulation therapies and cardiovascular risk: implications for the treatment of major depressive disorder. *Front Psychiatry* 3, 87. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00087>.
- Saper, C., Scammell, T., Lu, J., 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>.
- Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey Jr., D.E., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., et al., 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 71, 13–115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>.
- Whillier, S., 2020. Exercise and insulin resistance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1228, 137–150. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_9.
- Wilkinson, T.J., Shur, N.F., Smith, A.C., 2016. "Exercise as medicine" in chronic kidney disease. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 26, 985–988. <https://doi.org/10.1111/sms.12714>.

Artigo 2

TWELVE SESSIONS OF TDCS DOES NOT POTENTIATE THE EFFECTS OF AEROBIC EXERCISE ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY OF HYPERTENSIVE PATIENTS: A PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Edson Silva-Filho, Amilton da Cruz Santos, Maria do Socorro Brasileiro-Santos

Abstract

Objective: To verify the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) associated with moderate-intensity aerobic exercise (AE) on blood pressure (BP) and heart rate variability (HRV) of hypertensive individuals. **Method:** This is a triple-blinded clinical trial with two arms that included hypertensive individuals (systolic BP > 120 < 160 mmHg and or diastolic (> 80 < 100 mmHg) according to the ambulatory BP monitoring for 24 h. Subjects were randomized into two groups: active tDCS + AE or sham tDCS + AE. BP and HRV outcomes were analyzed before (baseline) and after the nonconsecutive twelve sessions. Anode tDCS was applied for 20 minutes over the left temporal cortex and cathode electrode over the contralateral supraorbital area with an intensity of 2 mA. After each stimulation, moderate-intensity AE was carried out on a treadmill for 40 minutes. **Results:** A total of 20 individuals were analyzed (53.9 ± 10.6 years, 30.1 ± 3.7 Kg/m²). No differences between groups were found for BP and HRV after interventions. However, considering individual differences, both groups presented a numeric reduction of the systolic (bigger than 5.39 mmHg) and diastolic (bigger than 2.66 mmHg) BP for all variables. Nevertheless, in the active group, the percentage of people who reduced systolic and diastolic BP was bigger than the sham group. **Conclusion:** Despite no differences were detected in between groups analysis, a bigger quantity of responders in the active group presented a systolic and diastolic numeric reduction after interventions. **Impact:** tDCS is a low-cost and safe strategy associated with AE provided a numeric reduction of BP in hypertensive individuals and might be considered as an additional technique to be inserted in clinical practice.

Keywords: Blood pressure, heart rate, transcranial direct current stimulation, exercise: aerobic performance, hypertension, sleep

INTRODUCTION

The humans' central nervous system plays an important role to control blood pressure (BP) through projections to the nucleus tractus solitarius, dorsal nucleus of the vagus and ventrolateral medulla. These structures modulate autonomic functioning through branches to the heart and peripheral vasculature (GUYENET et al., 2020). In this sense, sympathetic and parasympathetic malfunctioning can lead to the emergency of high BP (HIROOKA, 2020).

Non-pharmacological treatments focused on the central nervous system, such as non-invasive brain stimulation's strategies have been used to treat diverse health conditions by modulating several cortical and surrounded areas (ELSNER et al., 2020; FREGNI et al., 2021). Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a low-cost and easy-to-use brain stimulation modality that has demonstrated evidences of efficacy to treat nontransmissible chronic diseases such as stroke (ELSNER et al., 2020) and hypertension (FLACK & ADEKOLA, 2020; SILVA-FILHO et al., 2021). The use of tDCS to control BP can be an associate alternative to pharmacological and nonpharmacological interventions with potentially reduced side-effects and more brain targeted outcomes (FREGNI et al., 2021).

It is important to mention that physical exercise is considered a gold standard treatment to modulate BP (FLACK & ADEKOLA, 2020). Some authors showed that the association of tDCS and physical exercise has potentiated the modulation of BP in hypertensive people (SILVA-FILHO et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021). Possibly, if individuals with high BP respond to this chronic combined intervention, it could be a strategy to potentiate a long-term control of the BP. Considering these assumptions, this study aims to investigate the effects of anodal tDCS over temporal cortex associated with moderate-intensity aerobic exercise on BP and heart rate variability of hypertensive individuals.

METHOD

Trial design

It is a parallel, triple-blinded clinical trial with two arms that followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) recommendations (SCHULZ et al., 2010) and was performed according to the declaration of Helsinki (1964), and resolution No. 466/12 of the National Health Council. This study was performed at the Federal University of Paraíba and registered in the Ethics Committee (Certificate of Presentation of Ethical Appreciation: 04864918.3.0000.5184, ID: 3.101.577; Anexo I), and the Brazilian Clinical Trials platform (RBR-56jg3n) on March 05, 2019. The data of this trial are stored on a digital platform (doi:

10.5281/zenodo.5790939). All of the participants signed the informed consent before starting the trial.

Participants

The participants in this study were recruited through advertisements in the Health Units and social media. They were included according to the following criteria: (1) both sexes; (2) aged over 18 years old; (3) arterial hypertension diagnosis according to the ambulatory blood pressure monitoring (24 hours measurement; systolic BP > 120 < 160 mmHg and/or diastolic (> 80 < 100 mmHg) (WHELTON et al., 2018). Individuals who (1) presented a history of hematological or neurological diseases; (2) were taking beta-blocking medication; (3) with presence of peripheral vascular diseases; (4) previous stroke; (5) cognitive damage by any cause; (6) dissecting aneurysm; (7) epileptic issues; (8) seizures; (9) physical limitations that interfere in the exercise protocol; (10) metallic implants in the head; (11) pregnancy or lactating; (12) alterations in the drug therapy during less than 2 months were excluded. They were discontinued if (1) consumed more than 30ml of alcohol or 200g of caffeine a day; (2) began using any hormone replacement therapy; (3) or modified the class or dosage of antihypertensive drugs.

Interventions

Twelve nonconsecutive interventions were performed three times a week in both groups. It began with 20 minutes of tDCS (active or sham), and right after stimulation, hypertensive people practiced 40 minutes of moderate-intensity aerobic exercise. Figure 1 illustrates the study protocol.

The intervention protocol started with the positioning of the anode electrode over the left temporal lobe (T3) and the cathode electrode on the contralateral supraorbital region (Fp2), according to international standards for the 10-20 EEG system. The electrodes were connected to a tDCS device controlled through a professional digital multimeter (DT832, WeiHua Electronic Co., Ltd, China) with a standard error of $\pm 1.5\%$. The electrodes measured 35 cm^2 and were immersed in a saline solution (approximately 12 ml per sponge) before being placed on subject's scalp. For 20 minutes a constant direct electric current of 2 mA was delivered. For sham-tDCS the same procedures were followed except current was applied for only 30 seconds (BIKSON et al., 2016).

Immediately after neuromodulation, 40 minutes of aerobic exercise was performed on a treadmill without inclination. First, a warm-up for 5 minutes at 57%-63% of maximum/peak

heart rate was carried out. Then, the intensity was increased to 64%-76% of maximum/peak heart rate (moderate intensity) during 30 minutes. Finally, a cool down for 5 minutes at 57%-63% of maximum/peak heart rate was performed to conclude the session. The entire protocol was based on the American College of Sports Medicine recommendations (category A of evidence) on the practice of moderate-intensity aerobic exercises for hypertensive individuals (PESCATELLO et al., 2004; GARBER et al., 2011).

Outcomes

Initially, sociodemographic, blood sample, heart rate variability, blood pressure and heart rate variability were measured. Aerobic capacity was performed after BP measurement. After evaluation, the patients performed 12 sessions, 3 times a week, of tDCS and physical exercise. Lastly, the heart rate variability and blood pressure were monitored again (figure 1).

Sociodemographic data included information about age, weight, height, abdominal circumference, sex, use of cigarettes, education level, marital status, comorbidities (diabetes), amount of anti-hypertensive drugs. The values of weight and height, collected by an electronic scale coupled with a Welmy™ model W200 stadiometer, were used to determine body mass index.

For biochemical tests, blood samples were collected by an experienced professional. Biochemical analyzes of glucose, blood count, total cholesterol and fractions, and triglycerides were performed according to the International Council for Standardization in Haematology (INTERNATIONAL COUNCIL FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY, 2014).

Aerobic capacity was measured on a treadmill, aiming to find the heart rate/target zone of training, individually. The patients began the test according to the protocol chosen by an experienced cardiologist. The speed of the treadmill was increased every 2-3 minutes, totaling 8 to 12 minutes. The test was immediately interrupted in case of the patient experienced tiredness, exhaustion, symptoms indicative of cardiovascular abnormalities, changes compatible with ischemia, significant changes in heart rhythm, or reaching maximum heart rate (LÖLLGEN & LEYK, 2018).

The BP was collected through the Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM; Dyna-MAPA - CARDIOS™, Brazil) for 24 hours (including awake and sleep periods), according to the recommendations of the European Society of Hypertension Practice Guidelines for home BP monitoring (PARATI et al., 2010). The individuals were instrumented with a cuff placed on the non-dominant arm and, with a belt attached to the ABPM equipment. Subjects were guided to write down in a diary all the events that occurred in the day, such as

physiological or psychological stresses, period of meals, sleep, and wake. It is important to highlight that systolic and diastolic BP were measured and evaluated individually for the wake and sleep times, 24 hours after the interventions; and the differences between BP post-intervention and BP at baseline. Also, BP was analyzed during 3 hours, considering the differences between three hours after the last intervention and three hours at baseline in the same period of the day.

The Holter ElectroCardioGram monitoring (CARDIOS[™], Brazil) in the bipolar DII derivation (3 electrodes) was utilized to record ECG for 15 minutes in a supine position, however, it was considered a 5-minute analysis. The variables square root of the mean squared difference of successive RR intervals (rMSSD), standard deviation of RR intervals (SDNN) and triangular interpolation of NN interval histogram (TINN) represent the time domain in ms and pNN50 in percentage. The very low frequency (VLF) (0.0033–0.04 Hz), low frequency (LF) (0.03–0.15 Hz), high frequency (HF) bands (0.15–0.40 Hz), and the autonomic balance from the ratio between HF and LF represent the frequency domain (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996).

Randomization

The sample was allocated to the active-tDCS or sham-tDCS groups through a numerical sequence created by the www.random.org platform. The randomization process was performed by an individual not otherwise involved in the study. Besides, the allocation concealment was carried out through opaque envelopes and the access to this content was done only by the researcher who was following the participants during the sessions.

Statistical methods

Analyses were performed using the SPSS software (V.19.0, Chicago, USA). Also, it was used Graphpad Prism software to create the graphs. Mean, standard deviation and error, mean difference, delta and confidence interval represent quantitative results for systolic BP and diastolic BP. To measure the normality of the distribution and homogeneity of variance of the data we used the Kolmogorov-Smirnov and Levene's test, respectively. The baseline demographic characteristics and clinical scores were compared between the sham and active group using Student's t-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Independent general linear model was used to determine the effect of stimulation on both groups (post-intervention) and eta square was calculated to measure effect size. Body mass index (BMI) was inserted as a covariant. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The

minimal clinical relevance for systolic and diastolic BP adopted was a decrease of 4.11 and 1.79 mmHg, respectively (LEE et al., 2021).

RESULTS

Initially, sixty-three patients were considered potentially eligible to participate in the study. After ABPM measurement, 20 individuals were randomized into the two groups (active or sham tDCS plus physical exercise). Table 1 shows patients' socio-demographic and clinical data of both groups. It shows that most people are above fifty years old, female, non-smoking and married. There were no differences between groups for all variables, except for BMI ($p < 0.05$).

For intergroup analysis, for all moments, SBP and DBP presented a nonsignificant p-value (> 0.05) and small effect size (< 0.06). Table 2 presents the mean difference between groups, standard error and p-value related to the BP.

Table 3 shows intergroup analysis of HRV variables after interventions. Despite, all variables having presented a no significant p-value and confident interval going through the null line, for some domains, such as HF ms2, HF nu, and pNN50 the effect size was between 0.06 and 0.1. Besides, intragroup analysis of all HRV variables, no differences were detected.

Figure 2 shows the individual responses of SBP and DBP considering pre (T1) and post-(T2) interventions of the active and sham groups. No statistical differences were identified for BP intragroup analysis ($p > 0.05$). However, although people from both groups had a reducing in BP, it is possible to identify that more individuals from the active group showed a bigger magnitude of BP decreasing compared to individuals from the sham group.

DISCUSSION

This study showed that tDCS was not effective to potentiate the effects of moderate-intensity aerobic exercise on BP and heart rate variability. Also, physical exercise was not able to decrease BP significantly. However, individuals from both groups presented a numeric reduction of the systolic (bigger than 4.11 mmHg) and diastolic (bigger than 1.79 mmHg) BP for all variables.

Aerobic exercise has been considered a gold standard non-pharmacological treatment to decrease BP in hypertensive individuals (MANCIA et al., 2013; BÖRJESSON et al., 2016). Different central and peripheral mechanisms, related to physical exercise, have been described as important components to interfere with BP and heart rate variability (LARSON; SYMONS & JALILI, 2012; DE BRITO et al., 2019). One of the main components to modulate BP is the

diameter alterations of the periphery vascular (MANCIA et al., 2013), which can be influenced by the central and autonomic nervous system, endothelial factors (COGIAMANIAN et al., 2010; VITAL et al., 2014) and hormones (HANSEN et al., 2020).

So far, there is no consensus about BP evaluation because different variables such as period of the day, the timing of BP measurements and days with different activities might influence the BP response (WALLACE et al., 2005). As we did not control the period of the day that people practiced physical exercise, it might have generated differences between the individuals' response (DE BRITO et al., 2015). However, it is emphasized that this trial showed four BP temporal analysis assessments, in an attempt to detect modification on BP in different moments and using the same period of the day (baseline) as a control for 3hrs-analysis.

The association between tDCS and aerobic exercise has been showing effects on controlling BP and heart rate variability of young men (FARINATTI et al., 2019), post-stroke (HEINZ et al., 2020) and athletes (MONTENEGRO et al., 2011). However, in this trial tDCS and physical exercise on hypertensive people presented no effects. It can be justified because hypertensive people present deficiency on the endothelial (KONUKOGLU; UZUN, 2017) and autonomic (MANCIA; GRASSI, 2014) mechanisms that regulates BP. Despite the small changes in BP generated in both groups, it is possible that the chronicity of the clinical condition might have unable better adjustments.

It is important to mention that the reasons that justify a small effect of the interventions on BP in both groups were the lack of control related to the individual antihypertensive medication class, sodium intake, and the practice of physical exercise previously which can be associated with a decreasing of the BP before the trial. Also, the sample size was small and it can have increased the dispersion of the groups and decreased the effect size between them.

CONCLUSION

tDCS was not able to potentiate the effects of moderate-intensity aerobic exercise on BP and heart rate variability of hypertensive individuals. However, the effects of combined interventions generated a clinical relevance decrease in BP of hypertensive people. It remains to be investigated if different tDCS stimuli sites and protocols associated to physical exercise is able to potentiate the magnitude of the central nervous system response on BP.

REFERENCES

- Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016;9:641-661.
- Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50:356-61.
- 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;74:332–336.
20. de Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, Lima A, Halliwill J, Forjaz CLM. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *Int J Sports Med*. 2019;40:487-497.
- de Brito LC, Rezende RA, da Silva Junior ND, et al. Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. *PLoS One*. 2015;10:e0132458.
- Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 11;11(11):CD009645.
- Farinatti P, Cordeiro R, Vogel M, Machado S, Monteiro W. Postexercise blood pressure and autonomic responses after aerobic exercise following anodal tDCS applied over the medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2019;711:134444.
- Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:160-164.
- Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Apr 21;24(4):256-313.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334-59.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Souza GMPR, Abbott SBG, Brooks VL. Neuronal Networks in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2020;76:300-311.
- Hansen AB, Moralez G, Romero SA, et al. Mechanisms of sympathetic restraint in human skeletal muscle during exercise: role of α -adrenergic and nonadrenergic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319:H192-H202.
- Heinz G, De Angelis K, Dal Corso S, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and exercises treadmill on autonomic modulation of hemiparetic patients due to stroke-clinic test, controlled, randomized, double-blind. *Front Neurol*. 2020;10:1402.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.

Hirooka Y. Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System. *Am J Hypertens*. 2020 Oct 21;33(10):914-926. doi: 10.1093/ajh/hpaa074. PMID: 32374869.

International Council for Standardization in Haematology, Writing Group, Briggs C, Culp N, et al. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:613-27.

Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540.

Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr*. 2012;3:39-46.

Lee LL, Mulvaney CA, Wong YK, Chan ES, Watson MC, Lin HH. Walking for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(2).

Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:409–416.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.

Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804-14.

Montenegro RA, Farinatti Pde T, Fontes EB, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett*. 2011;497:32-6.

Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):779-85.

Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:533-53.

Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, et al. Transcranial direct current stimulation modulates autonomic nervous system and reduces ambulatory blood pressure in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43:320-327.

Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.

Silva-Filho E, Albuquerque J, Bikson M, Pegado R, da Cruz Santos A, do Socorro Brasileiro-Santos M. 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. Epub ahead of print.

Vital TM, Stein AM, de Melo Coelho FG, Arantes FJ, Teodorov E, Santos-Galduróz RF. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59:234-9.

Wallace JP, Park S, Zakutansky DW, Lehmkuhl LA, Jastremski CA. Time of day to monitor ambulatory blood pressure affects the outcome. *Blood Press Monit.* 2005;10:43–50.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13-e115.

Table 1. Socio-demographic and clinical data.

Outcomes	Active tDCS + PE (n=10)	Sham tDCS + PE (n=10)
Age	56.8 ± 7.5	51.1 ± 12.8
BMI	29.4 ± 1.8	30.8 ± 4.9
Abdominal circumference (cm)	99.3 ± 7.1	102.9 ± 12.6
Sex		
Male	30%	40%
Female	70%	60%
Smoke (no %)	80%	90%
Schooling		
Elementary school	30%	50%
High school	30%	30%
Undergraduate	40%	20%
Civil state		
Married	70%	60%
Single	0%	30%
Divorced	10%	10%
Widow	20%	0%
Comorbidities (diabetes)	30%	20%
Antihypertensive drugs		
No drugs	40%	30%
1 drug	10%	30%
2-3 drugs	40%	40%
≥ 4 drugs	10%	0%
Biochemical tests		
Red-blood (u/L)	4.67 ± 0.44	4.49 ± 0.57
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 0.91	13.1 ± 1.8
Hematocrit (%)	42.1 ± 3.1	40.6 ± 5.7
Glucose (mg/dL)	103.4 ± 35.3	108.2 ± 59.4
Monocytes (u/L)	317.8 ± 190.7	212.1 ± 95.1
Leukocytes (u/L)	6998.5 ± 1716.1	6830.0 ± 936.2
Lymphocytes (u/L)	2735.8 ± 910.1	2500.4 ± 827.7
Platelets (u/L)	243.1 ± 25.9	230.5 ± 54.2
Total cholesterol (mg/dL)	203.1 ± 59.6	178.0 ± 32.4
HDL-cholesterol (mg/dL)	51.7 ± 15.4	54.8 ± 18.3
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.8 ± 51.8	105.2 ± 29.9
Triglycerides (mg/dL)	175.5 ± 113.4	164.6 ± 62.7

PE: Physical exercise; Data presented in mean and standard deviation; %: percentage; cm: centimeters; u/L: Units per liter; mg/dL: milligrams per deciliter; BMI: body mass index.

Table 2. Between groups analysis of systolic and diastolic blood pressure during wake and sleep time, 24 hours and 3 hours after interventions.

Blood pressure	Mean difference (CI)	Std. error	<i>p</i> value
SBP wake	3.4 (-8.74;15.6)	5.7	0.55
DBP wake	0.9 (-7.37;9.36)	3.9	0.80
SBP sleep	2.0 (-8.1;12.2)	4.8	0.67
DBP sleep	-2.5 (-11.2;6.2)	4.1	0.55
SBP 24 hours	2.4 (-8.9;13.8)	5.4	0.65
DBP 24 hours	0.1 (-7.9;8.1)	3.8	0.97
SBP after 3h	3.6 (-9.2;16.5)	6.1	0.55
DBP after 3h	-0.3 (-8.8;8.2)	4.0	0.94

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Confidence interval: 95%. SE: standard error. Mean difference between sham and active group. According to the independent GLM.

Table 3. Between groups analysis of heart rate variability variables after interventions.

Outcomes	Mean difference (CI)	Std. error	<i>p</i> value
VLF (ms ²)	-53.4 (-290.7;183.8)	112.4	0.64
LF (ms ²)	-116.2 (-336.2;103.7)	104.2	0.28
LF (nu)	-16.1 (-39.5;7.1)	11.0	0.16
HF (ms ²)	146.9 (-67.8;361.8)	101.8	0.16
HF (nu)	16.1 (-7.1;39.5)	11.0	0.16
LF/HF (%)	-1.09 (-3.6;1.5)	1.2	0.38
pNN50 (%)	4.4 (-3.5;12.5)	3.8	0.25
rMSSD (ms)	10.6 (-15.2;36.5)	12.2	0.39
SDNN (ms)	2.2 (-16.1;20.7)	8.7	0.79
TINN (ms)	-9.8 (-48.7;29.0)	18.4	0.60

ms²: meters per seconds squared; ms: meters per second; nu: normal units; %: percentage; VLF: Very low frequency; LF: Low-frequency band; HF: High- frequency band; pNN50: Percentage of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds; rMSSD: Square root of the mean squared difference of successive RR intervals; SDNN: Standard deviation of RR intervals; TINN: Triangular interpolation of NN interval histogram. CI:95%, SE: standard error. According to the independent GLM.

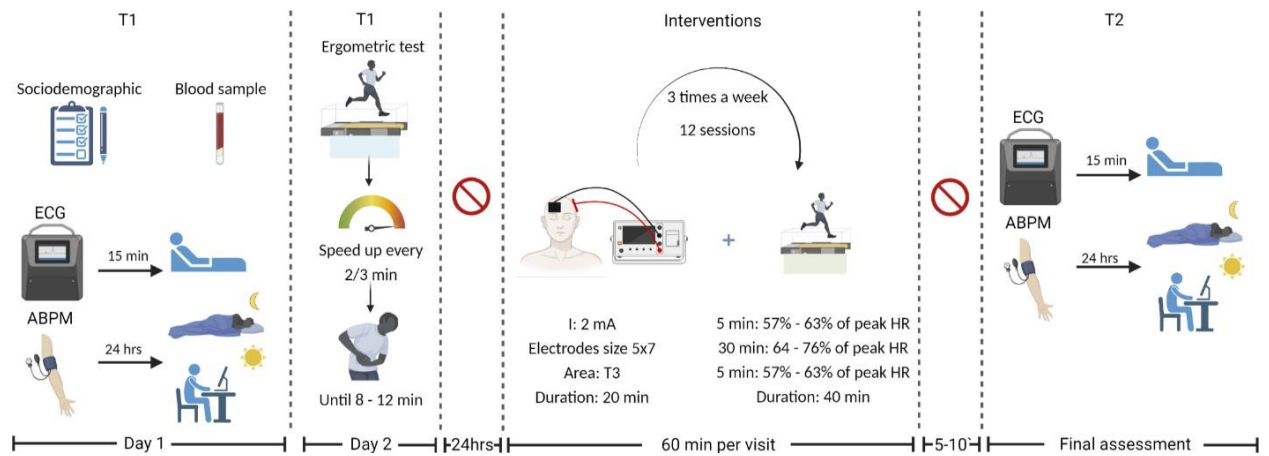


Figure 1. Illustrates the study protocol.

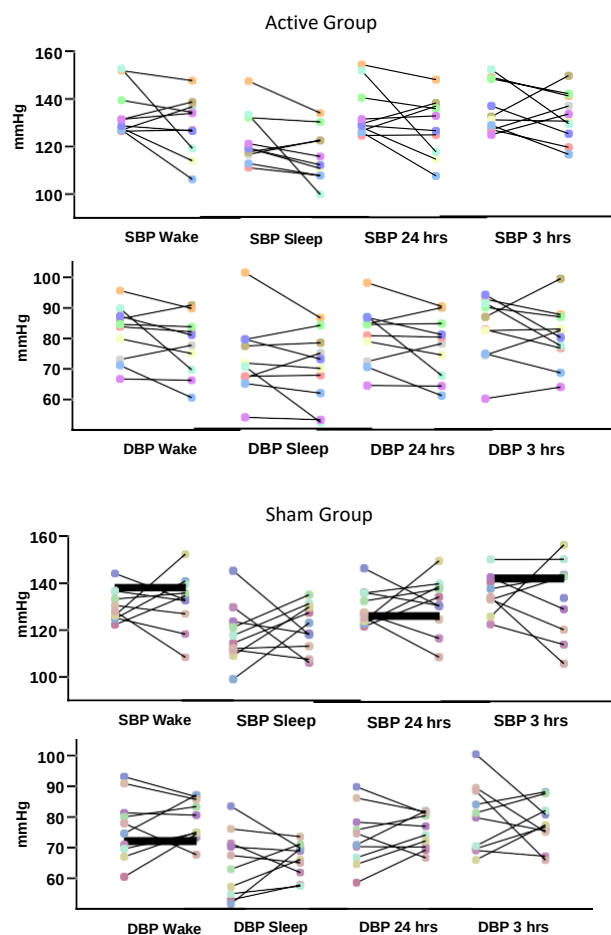


Figure 2. It shows people from active and sham groups (10 individuals per group) during awake and sleep times, during 24 hours and 3h hours post-intervention. The results represent pre (T1) and post (T2) intervention of systolic and diastolic blood pressures.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados observados nesta tese, concluímos que a ETCC foi capaz de potencializar os efeitos do exercício aeróbio sobre a PA durante as primeiras três horas e sono. Contudo, a ETCC associada ao exercício aeróbio por quatro semanas não foi capaz de gerar efeitos sobre os parâmetros pressórico e autonômico cardíaco. No que se refere à variabilidade da frequência cardíaca, nenhuma alteração foi detectada.

REFERÊNCIAS

- Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*. 1987;20(1):143-7.
- Ally A, Maher TJ. Endothelial NOS expression within the ventrolateral medulla can affect cardiovascular function during static exercise in stroked rats. *Brain Res*. 2008;1196:33-40.
- Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJ. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women. *Physiotherapy Research International*. 2014;19(2): 93-98.
- Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):184.
- Aslaksen PM, Vasylenko O, Fagerlund AJ. The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Exp. Brain. Res*. 2014;232:1865-1873.
- Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.
- Ba-M'hamed S, Roy JC, Bennis M, Poulain P, Sequeira H. Corticospinal collaterals to medullary cardiovascular nuclei in the rat: an anterograde and a retrograde double-labeling study. *J Hirnforsch*. 1996;37:367-75.
- Barwood MJ, Butterworth J, Goodall S, House JR, Laws R, Nowicky A, et al. The effects of direct current stimulation on exercise performance, pacing and perception in temperate and hot environments. *Brain stimul*. 2016;9(6):842-849.
- Cook J. PET/MRI in oncological imaging: State of the art. *Diagnostica*. 2015;5(3):333-357.
- Bikson, M. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimulation*. 2016;9(5):641-61.
- Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of Physiology*. 2004;557(1):175-190.

- Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2016;50(6):356-61.
- Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):676-82.
- Brunoni AR, Vanderhasselt MA, Boggio PS, Fregni F, Dantas EM, Mill JG, et al. Polarity and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(1):58-66.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA cardiology.* 2017;70118(7): 775–81.
- Camm J, Bigger T, Breithardt G, Cerutti S, Richard J, Coumel P. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal.* 1996;17:354–381.
- Chan C, Hounsgaard J, Nicholson C. Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro. *The Journal of Physiology.* 1988;402:751–771.
- Chandler MP, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol.* 1998;275(5):H1627-34.
- Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Defina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:75.
- Chen CY, Bonham AC. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010; 38(3):122-7.
- Ciriello J, Hochstenbach SL, Roder S. Central projections of baroreceptor and chemoreceptor afferent fibers in the rat. In nucleus of the solitary tract. I.R.A. Barraco, Ed. 35–50. CRC Press. Boca Raton, FL, 1994.
- Clancy JA, Johnson R, Raw R, Deuchars SA, Deuchars J. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the motor cortex increases sympathetic nerve activity. *Brain Stimul.* 2014;7(1):97-104.
- 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;74:332–336.
- Constantino PB, Dionísio TJ, Duchatsch F, Herrera NA, Duarte JO, Santos CF, et al. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system. *Steroids.* 2017;128:147-154.
- Cunha RM, Arsa G, Neves EB, Lopes LC, Santana F, Noleto MV, et al. Water aerobics is

followed by short-time and immediate systolic blood pressure reduction in overweight and obese hypertensive women. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(7): 570–77.

Damorim IR, Santos TM, Barros GWP, Carvalho PRC. Kinetics of hypotension during 50 sessions of resistance and aerobic training in hypertensive patients: a randomized clinical trial. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):323-330.

DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2011;(51):2744. Published 2011 May 23. doi:10.3791/2744

Davern PJ, Chowdhury S, Jackson KL, Nguyen-Huu TP, Head GA. GABAA receptor dysfunction contributes to high blood pressure and exaggerated response to stress in Schlager genetically hypertensive mice. *J Hypertens*. 2014;32(2):352-62.

Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*. 2006;24(2):215-233.

Donnell A, Nascimento T, Lawrence M, Gupta V, Zieba T, Truong DQ, et al. High-Definition and Non-Invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD. *Brain Stimulation*. 2015;8(6):1085–1092.

Fagerlund J, Hansen O, Aslaksen P. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *PAIN*. 2015;156(1):62–71.

Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810-817.

Farinatti P, Monteiro WD, Oliveira RB. Long Term Home-Based Exercise is Effective to Reduce Blood Pressure in Low Income Brazilian Hypertensive Patients: a Controlled Trial. *High blood pressure & cardiovascular prevention*. 2016;23(4):395-404.

Ferrari R, Umpierre D, Vogel G, Vieira PJC, Santos LP, de Mello RB, et al. Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Experimental Gerontology*. 2017;98:1–7.

Findlater SE, Hawe RL, Semrau JA, Kenzie JM, Yu AY, Scott SH, et al. Lesion locations associated with persistent proprioceptive impairment in the upper limbs after stroke. *Neuroimage Clin*. 2018;20:955-971.

Fink GD. Exaggerated sympathetic neurovascular transduction as a mechanism of neurogenic hypertension: it is not all about activity. *Hypertension*. 2018;71(1):64-65.

Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:160-164.

Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J. Cogn. Neurosci*. 2008;20:1415–1422.

- Fonseca GF, Farinatti PTV, Midgley AW, Ferreira A, de Paula T, Monteiro WD, et al. Continuous and accumulated bouts of cycling matched by intensity and energy expenditure elicit similar acute blood pressure reductions in prehypertensive men. *J Strength Cond Res.* 2018;32(3):857-866.
- Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med.* 2012;125(5):433-9.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamnte MJ, Le IM, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
- Goessler KF, Cornelissen VA, de Oliveira EM, de F Mota G, Polito MD. ACE polymorphisms and the acute response of blood pressure to a walk in medicated hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):720–29.
- Gomes AP, Doederlein PM. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):e100-109.
- Gong Jie, Xu Y, Chen X, Yang N, Li F, Yan Y. Persistent effect at 30-month post intervention of a community-based randomized trial of km2h 2 in reducing stroke and heart attack among senior hypertensive patients. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2018;15(1):1–12.
- Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* 1996;495(Pt 1):279–288.
- Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.* 2006;36(2):109-16.
- Hamner JW, Villamar MF, Fregni F, Taylor JA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and the cardiovascular responses to acute pain in humans. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126:1039–1046.
- Hara K, Floras JS. Influence of naloxone on muscle sympathetic nerve activity, systemic and calf haemodynamics and ambulatory blood pressure after exercise in mild essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(10):1222. 25.
- He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.
- He Li, Wang ren Wei, Zhao Can. Effects of 12-week brisk walking training on exercise blood pressure in elderly patients with essential hypertension: a pilot study. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2018;40(7): 673–79.
- Hevesi M, Bershad EM, Jafari M, Mayer SA, Selim M, Suarez JJ, et al. Untreated hypertension as predictor of in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage: A multi-center study. *J Crit Care.* 2018;43:235-239.
- Imazu AA, Goessler KF, Casonatto J, Polito MD. The influence of physical training status on

postexercise hypotension in patients with hypertension: a cross-sectional study. *blood pressure monitoring*. 2017;22(4):196–201.

Izadi MR, Ghardashi AA, Asvadi FM, Babae MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and nox plasma levels in older treated hypertensive individuals. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2018;74(1): 47–55.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.

Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, 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(2):495-504.

Laterza MC, Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1298-1306.

Laterza MC, Rondon MUPB, Negrao CE: The anti-hypertensive effect of exercise. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14:104-111.

Lemos MP, Mota GRD, Marocolo M, Sordi CC, Chrigher RS, Barbosa Neto O. Exercise training attenuates sympathetic activity and improves morphometry of splenic arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):263-269.

Li HB, Huo CJ, Su Q, Li X, Bai J, Zhu GQ, et al. Exercise training attenuates proinflammatory cytokines, oxidative stress and modulates neurotransmitters in the rostral ventrolateral medulla of salt-induced hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(3):1369-1381.

Liebantz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation induced after effects of the human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238–47.

Liu S, Brooks D, Thomas SG, Eysenbach G, Nolan RP. Effectiveness of user- and expert-driven web-based hypertension programs: an RCT. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;54(4):576–583.

Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*. 2017;69(5):813-820.

Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):592-605.

Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(24):409–416.

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):330-341.

- Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Network Open*. 2018;1(6):e183605.
- Masroor S, Bhati P, Verma S, Khan M, Hussain ME. Heart Rate Variability following Combined Aerobic and Resistance Training in Sedentary Hypertensive Women: A Randomised Control Trial. *Indian Heart J*. 2018;70(3):S28-S35.
- Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clin Neurophysiol Pract*. 2016;2:19–25.
- Masson GS, Costa TS, Yshii L, Fernandes DC, Soares PP, Laurindo FR, et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(5):e94927.
- Masson GS, Nair AR, Silva-Soares PP, Michelini LC, Francis J. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1115–H1122.
- Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. [Acesso em 26 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
- Miot, HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2011;10(4):275-278.
- Mohr M, Nordsborg NB, Lindenskov A, Steinholm H, Nielsen HP, Mortensen J, et al. High-Intensity intermittent swimming improves cardiovascular health status for women with mild hypertension. *BioMed Research International*. 2014.
- Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*. 2013;6(3):424–432.
- Montenegro RA, Farinatti Pde T, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett*. 2011;497:32–6.
- Moura RA de A. Técnicas de laboratório. 2a. ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu Ltda, 1982.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010;4(4):174–182.
- Nayak A, Browning MD. Presynaptic and postsynaptic mechanisms of long-term potentiation. [Review]. *Adv Neurol*. 1999;79:645-58.
- Nikolin S, Boonstra TW, Loo CK, Martin D. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181833.

- Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
- 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.* 2003a;114(4):600–604.
- Nitsche M, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology.* 2003b;553(1):293–301.
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(8):573–1578.
- Ohta Y, Kawano Y, Minami J, Iwashima Y, Hayashi S, Yoshihara F, et al. Effects of daily walking on office, home and 24-h blood pressure in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2015;37(5): 433–37.
- Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Combined aerobic and resistance training and vascular function: effect of aerobic exercise before and after resistance training. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(5):1655-61.
- Okano AH, Fontes EB, Montenegro RA, Farinatti PD, Cyrino ES, Li LM, et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br J Sports Med.* 2015;49(18):1213-1218.
- Okano AH, Machado DGS, Oliveira Neto L, Farias-Junior LF, Agrícola PMD, Arruda A, et al. Can transcranial direct current stimulation modulate psychophysiological response in sedentary men during vigorous aerobic exercise? *Int J Sports Med.* 2017;38(7):493-500.
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992;42(9):1727–1732.
- Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, Seibert F, Kiziler F, Zidek W, et al. The Impact of Aerobic Exercise on Blood Pressure Variability. *Journal of Human Hypertension.* 2014;28(6): 367–71.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010;24(12):779-85.
- Peri-Okonny P, Fu Q, Zhang R, Vongpatanasin W. Exercise, the Brain, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):82.
- Pescatello LS, MacDonald HV, Ash GI, Lambert LM, Farquhar WB, Arena R, et al. Assessing the existing professional exercise recommendations for hypertension: a review and recommendations for future research priorities. *Mayo Clin Proc.* 2015;90: 801–12.
- Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti LM, Johnson B. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr Hypertens Rep.* 2015b;17(11):87.

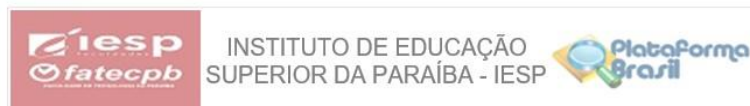
- Petrocchi N, Piccirillo G, Fiorucci C, Moscucci F, Di Iorio C, Mastropietri F, et al. Transcranial direct current stimulation enhances soothing positive affect and vagal tone. *Neuropsychologia*. 2017;96:256-261.
- Piccirillo G, Ottaviani C, Fiorucci C, Petrocchi N, Moscucci F, Di Iorio C, et al. Transcranial direct current stimulation improves the QT variability index and autonomic cardiac control in healthy subjects older than 60 years. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1687-1695.
- Potts JT. Exercise and sensory integration. Role of the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:221–236.
- Potts JT, Paton JF, Mitchell JH, Garry MG, Kline G, Anguelov PT, et al. Contraction-sensitive skeletal muscle afferents inhibit arterial baroreceptor signalling in the nucleus of the solitary tract: role of intrinsic GABA interneurons. *Neuroscience*. 2003;119:201–214.
- Radman T, Su Y, An JH, Parra LC, Bikson M. Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: Implications for endogenous field effects. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(11):3030–3036.
- Radovanovic CAT, Bevilaqua CA, Molena-Fernandes CA, Marcon SS. Multi-professional intervention in adults with arterial hypertension: a randomized clinical trial. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2016;69(6):1005-11.
- Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: Somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of Physiology*. 2013;591(10):2563–2578.
- Raimundo RJ, Uribe CE, Brasil-Neto JP. Lack of clinically detectable acute changes on autonomic or thermoregulatory functions in healthy subjects after transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain. Stimul*. 2012;5:196–200.
- Ramirez-Jimenez, M. Morales-Palomo F, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Effects of intense aerobic exercise and/or antihypertensive medication in individuals with metabolic syndrome. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2018;28(9):2042–2051.
- 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. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2021;43(4):320-7
- Sampaio L, Fraguas R, Lotufo P, Benseñor I, Brunoni A. A systematic review of non-invasive brain stimulation therapies and cardiovascular risk: implications for the treatment of major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2012;3:87.
- Santos LP, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Waclawovsky G, Pescatello LS, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial. *Journal of Hypertension*. 2016;34(7):1317–24.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010;152:726-732.

- Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013; 26:357–366.
- Sharman JE, LA Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(2):147-58.
- Silva-Filho E, Okano AH, Morya E, Albuquerque J, Cacho E, Unal G, et al. Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):16010.
- Sikiru L, Okoye G. Therapeutic effect of continuous exercise training program on serum creatinine concentration in men with hypertension: A randomized controlled trial. *Ghana Med. J.* 2014;48:135.
- Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc.* 1989;21(1):40-4.
- Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17(3):217-22.
- Soares AH, Montenegro RA, Cavalcante BR, Ribeiro W, Lima PF, Meneses AL, et al. Hemodynamic and autonomic responses after a single session of resistance exercise following anodal motor cortex tDCS. *Isokinetics and Exercise Science.* 2016;25(2):113-120.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1-51.
- Spary EJ, Maqbool A, Saha S, Batten TF. Increased GABAB receptor subtype expression in the nucleus of the solitary tract of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Neurosci.* 2008;35:211–224.
- Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J. Physiol. (Lond.)* 1994;474(1):1–19.
- Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience.* 2009;29(16):5202–5206.
- Stevenson ER, Johns EM, Marques FZ, Jackson KL, Davern PJ, Evans RG, et al. Positive allosteric modulation of GABAA receptors attenuates high blood pressure in Schlager hypertensive mice. *J Hypertens.* 2017;35(3):546-557.
- Ter Horst GJ, Streefland C. 1994. Ascending projections of the solitary tract nucleus. In nucleus of the solitary tract. I.R.A. Barraco, Ed.: 35–50. CRC Press. Boca Raton, FL, 1994.
- Thompson PD, Cullinane EM, Nugent AM, Sady MA, Sady SP. Effect of atenolol or prazosin on maximal exercise performance in hypertensive joggers. *American journal of medicine.* 1989;86(1B):104-109.
- Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension.* 1987;9(3):245-52.

- Vandermeeren Y, Jamart J, Osseman M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci*. 2010;11:38.
- Vernieri F, Assenza G, Maggio P, Tibuzzi F, Zappasodi F, Altamura C, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke*. 2010;41(9):2087-90.
- Viltart O, Mullier O, Bernet F, Poulain P, Ba-M'hamed S, Sequeira H. Motor cortical control of cardiovascular bulbar neurones projecting to spinal autonomic areas. *J Neurosci Res*. 2003;73(1):122-35.
- Vitor-Costa M, Okuno NM, Bortolotti H, Bertollo M, Boggio PS, Fregni F, et al. Improving cycling performance: transcranial direct current stimulation increases time to exhaustion in cycling. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144916.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):13-115.
- Williams RS, Eden RS, Moll ME, Lester RM, Wallace AG. Autonomic mechanisms of training bradycardia: beta-adrenergic receptors in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(5):1232-7.
- Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J*. 1992;123(3):704-10.
- Zeigler ZS, Swan PD, Bhammar DM, Gaesser GA. Walking workstation use reduces ambulatory blood pressure in adults with prehypertension. *J Phys Act Health*. 2015;12:S119–S127.
- Ziegler MG, Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):26-30.
- Zubcevic J, Potts JT. Role of GABAergic neurones in the nucleus tractus solitarii in modulation of cardiovascular activity. *Exp Physiol*. 2010;95:909–918.

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO DO CÓRTEX INSULAR SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL EM HIPERTENSOS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO AERÓBIO.

Pesquisador: Maria do Socorro Brasileiro Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 04864918.3.0000.5184

Instituição Proponente: Instituto de Educação Superior da Paraíba - IESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1277391.pdf	18/12/2018 21:28:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP.pdf	18/12/2018 21:27:52	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_Edson.pdf	18/12/2018 14:34:55	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	17/12/2018 15:59:25	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	17/12/2018 15:58:17	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Outros	Certidao.pdf	17/12/2018 15:58:05	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/12/2018 15:47:50	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/12/2018 15:47:41	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	17/12/2018 15:47:28	Maria do Socorro Brasileiro Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CABEDELO, 22 de Dezembro de 2018

Assinado por:
ROGERIO MARCIO LUCKWU DOS SANTOS
(Coordenador(a))

REGISTRO NO BRAZILIAN REGISTRY OF CLINICAL TRIALS (REBEC)

RBR-56jg3n Effects of Neuromodulation on Blood Pressure of hypertenses submitted to Physical Exercise

Date of registration: 03/26/2019 (mm/dd/yyyy)

Last approval date : 01/13/2020 (mm/dd/yyyy)

APÊNDICES

Variáveis Sociodemográficas, Antropométricas e Composição Corporal

Nome: _____ Data ____/____/____
 Idade: _____ Sexo: F ☐ M ☐ Fone: () _____ - _____ E-mail: _____ Estado
 civil: ☐ Solteiro (a) ☐ Casado (a) ☐ Viúvo (a) ☐ Divorciado (a)
 Nível de Escolaridade: _____

Dados antropométricos e de saúde

Massa corpórea: _____ kg Estatura: _____ cm. Composição corporal _____

Circunferências: Cintura _____ cm Pescoço _____ cm
 Possui algum tipo de doença? ☐ Diabetes ☐ Hipertensão ☐ Outros
 Qual (is)? _____

Faz uso de medicamento (s)? ☐ Sim ☐ Não
 Qual (is)? _____

Fumante: ☐ Sim ☐ Não

Quanto tempo? _____

Ex-fumante: ☐ Sim ☐ Não

Quanto tempo? _____

Pratica algum exercício físico? ☐ Sim ☐ Não

Quantas vezes na semana? _____ Qual duração? _____

Quantidade de estimulações e exercícios.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

PRODUÇÃO CIENTÍFICA REALIZADA DURANTE O DOUTORADO

Artigo Publicado na Revista da Associação Médica Brasileira, [Fator de Impacto 1.0](#), *Qualis B2* Área 21 Educação Física, CAPES

Comment on “Transcranial direct-current stimulation as a strategy to manage COVID-19 pain and fatigue”

 Edson Silva-Filho^{1,2,3}
 Stephanney Moura¹
 Jéssica Andrade de Albuquerque⁴
 Amilton da Cruz Santos^{1,2}
 Maria do Socorro Brasileiro-Santos^{1,2}

1. Laboratório de Estudos do Treinamento Físico Aplicado ao Desempenho e a Saúde, Departamento de Educação Física, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.
2. Programa Associado de Pós-graduação em Educação Física, UPE/UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.
3. Faculdades de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil
4. Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Artigo Publicado na Revista Motriz, *Qualis B1* Área 21 Educação Física, CAPES

Motriz, Rio Claro, v.26, Issue 4, 2020, e10200170

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-65742020000400170>

Brief Communication

COVID-19 and social isolation: the consequences of not exercising for older adults' health

Bruno Teixeira Barbosa^{1,2,4} , Edson Meneses da Silva Filho^{1,3} , Amilton da Cruz Santos^{1,3} ,
 Maria do Socorro Brasileiro-Santos^{1,3} 

¹Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil; ²Grupo de Estudos do Exercício Físico aplicado à Saúde e Performance; ³Laboratório de Estudos do Treinamento Físico aplicado à Saúde; ⁴Centro Universitário de João Pessoa - Unipê, Departamento de Educação Física, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Associate Editor: Angelina Zanesco. UNESP/Rio Claro, SP, Brazil

*Bolsista financiado pela Comissão Fulbright (Doctoral Dissertation Research Award).