



Universidade Federal Da Paraíba
Centro De Ciências Humanas, Letras E Artes
Departamento De Psicologia
Programa De Pós-Graduação Em Neurociência
Cognitiva E Comportamento



MARCELA LAÍS LIMA HOLMES MADRUGA

**DIFERENTES POLARIDADES DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA DE ALTA DEFINIÇÃO NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM ESTUDO FNIRS**

JOÃO PESSOA

2024

MARCELA LAÍS LIMA HOLMES MADRUGA

**DIFERENTES POLARIDADES DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA DE ALTA DEFINIÇÃO NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM ESTUDO FNIRS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal da Paraíba – Programa de pós-graduação em Neurociência e Comportamento, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Suellen Mary
Marinho dos Santos Andrade

JOÃO PESSOA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M183d Madruga, Marcela Lais Lima Holmes.

Diferentes polaridades da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição na doença pulmonar obstrutiva crônica : um estudo fNIRS / Marcela Lais Lima Holmes Madruga. - João Pessoa, 2024.
92 f. : il.

Orientação: Suellen Mary Marinho dos S. Andrade.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Doença pulmonar - Obstrutiva crônica. 2. Estimulação transcraniana - Corrente contínua. 3. Acoplamento neurovascular. I. Andrade, Suellen Mary Marinho dos S. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.24(043)



ATA DE DEFESA (DISSERTAÇÃO)

Aos trinta dias do mês de outubro de dois mil e vinte e quatro, às oito horas, no Auditório do CCS/UFPB, reuniram-se em solenidade pública os membros da comissão designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento para a defesa de dissertação de mestrado da discente **MARCELA LAÍS LIMA HOLMES MADRUGA**, matrícula 20221014613. Foram componentes da banca examinadora os Professores Doutores: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade (Presidente/orientadora), Nelson Torro Alves (Membro Interno) e João Ricardo Sato (Membro Externo à Instituição /Universidade Federal do ABC). Dando início aos trabalhos, a presidente da banca, Profa. Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, após declarar o objetivo da reunião, apresentou a examinanda Marcela Laís Lima Holmes Madruga e, em seguida, concedeu-lhe a palavra para que defendesse sua pesquisa, intitulada “**DIFERENTES POLARIDADES DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DE ALTA DEFINIÇÃO NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM ESTUDO FNIRS**”. Passando então ao aludido tema, a examinanda foi a seguir arguida pelos examinadores na forma regimentar. Ato contínuo passou a comissão, em secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito “APROVADO”, o qual foi proclamado pela presidência logo que esta foi franqueada ao recinto da solenidade pública. A versão final da dissertação deverá ser depositada em até 90 dias, contendo as modificações sugeridas pela banca examinadora. A discente não terá o título se não cumprir as exigências acima. Nada mais havendo a tratar, eu, **SUELLEN MARY MARINHO DOS SANTOS ANDRADE**, presidente da comissão examinadora, lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada por todos, assino juntamente aos demais membros da banca. João Pessoa, 30 de outubro de 2024.


Marcela Laís Lima Holmes Madruga (Mestranda/PPGNeC)


Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade (Presidente/Orientadora)


Dra. Nelson Torro Alves (Membro Interno)


Dr. João Ricardo Sato (Membro Externo à Instituição)

DEDICATÓRIA

Para todas as meninas que, um dia, sonharam em ser cientistas.

EPÍGRAFE

"O bom Deus não poderia inspirar em mim sonhos irrealizáveis."

Santa Teresinha do Menino Jesus

AGRADECIMENTOS

Por vezes, escrever essa seção pareceu um sonho distante. Mas que bom que chegou!

Agradeço ao bom Deus que não me deixou duvidar dos seus planos para mim e me sustentou durante esses anos. Ele me levou a lugares que nunca imaginei chegar, me capacitou e cuidou de cada detalhe dessa dissertação, a qual foi escrita com muito amor e oração. Tenho certeza de que nunca estive sozinha.

Aos meus pais, obrigada por entender os dias distantes, pelo apoio incondicional e por acreditar em mim mais do que eu mesma. Obrigada por sonharem meus sonhos juntos comigo, vocês são o motivo de tudo isso aqui. Ao meu irmão, agradeço por ser minha maior parceria e por todos os abraços quando eu estava cansada, não seria possível sem você. Minha família, avó, tios e tias, sou grata ao amor e preces de todos que me blindam e me motivam a seguir. Sou muito sortuda por ter tantos intercessores aqui na terra.

Ao meu noivo, futuro esposo, que segurou minha mão em cada etapa, participou de todas as formas possíveis sempre com um sorriso no rosto e animado pelo próximo passo. Você sempre acreditou que daria certo. Te amo e te agradeço por todo apoio nesses anos. Essa vitória é nossa.

Não podia deixar de agradecer, também, aos meus queridos amigos que sempre me prestaram todo suporte emocional e torcida para que eu seguisse em frente. Vocês (e vocês sabem quem são), fazem parte de cada etapa da minha vida e desse trabalho.

Ainda, gostaria de agradecer meu laboratório (LABEN) e todas as pessoas que o compõem: minhas colegas mestrandas que dividiram todos os obstáculos comigo e, por muitas vezes, foram a chave para a superação dos mesmos, meus colaboradores excepcionais que se dedicaram ao meu sonho com muito carinho e, em especial, minha orientadora. Sou grata a todos os momentos que duvidei de mim e Prof. Suellen me motivou, entendeu minha rotina, me abraçou e acreditou no meu potencial. Aprendi muito mais do que fazer ciência, aprendi sobre ser humano. Obrigada.

Ao Prof. João, por toda disponibilidade e paciência. Não tenho palavras para agradecer o apoio, a disponibilidade, a abertura de portas. Com toda certeza, meu processo

de mestrado foi marcado por sua presença e eu saí transformada disso.

Deixo registrado meu agradecimento ao PPGNeC, a todos os meus colegas e professores por tamanha excelência e humanidade. Não poderia ter escolhido um programa melhor. Tenho orgulho da formação que tive. Prof. Nelson, obrigada por me abrir as portas deste espaço desde o começo da graduação, por tantas orientações e suporte até aqui, sou infinitamente grata por ter aprendido tanto com sua experiência.

Por fim, sou grata a cada paciente que confiou no meu trabalho, a cada pessoa que me ensinou algo sobre suas vidas e histórias. Abaixo, não exponho apenas um trabalho científico, mas um compilado de anos de vivências que me fizeram ser uma pessoa melhor.

SUMÁRIO

Apresentação.....	13
Capítulo I - Fundamentação Teórica.....	15
1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	15
1.4 Particularidades Neurofuncionais Associada Ao Controle Respiratório.....	17
1.5 Bases Da Neuroestimulação.....	20
1.6 A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS).....	20
1.7 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição (HD-tDCS).....	22
1.8 Especificidades Da Técnica.....	24
1.9 Efeito Polaridade-Dependente.....	24
1.10 Acoplamento da resposta neurovascular à tDCS.....	25
1.11 Justificativa.....	27
1.12 Objetivos.....	28
1.12.a Objetivo Geral.....	28
1.12.b Objetivos Específicos.....	28
Capítulo II: Materiais e Métodos.....	29
2.1 Tipo de estudo.....	29
2.2 Aspectos éticos.....	29
2.3 Local da pesquisa.....	30
2.4 Amostra.....	30
2.5 Critérios de elegibilidade.....	30
2.5.1 Critérios de inclusão.....	30
2.5.2 Critérios de exclusão.....	30
2.6 Randomização e aleatorização.....	31
2.7 Delineamento do estudo.....	31
2.8 Protocolos de intervenção.....	31
2.10 Procedimentos de coleta.....	33
2.10.1. Avaliação neurofisiológica.....	33
2.10.1.1 Montagem e touca do fNIRS.....	33
2.10.1.2 Aquisição do sinal e protocolo.....	34
2.10.1.3 Processamento dos dados.....	34
2.10.2 Avaliação clínica.....	34
2.11 Análise estatística.....	35
Capítulo III: Resultados.....	36
3.1 Artigo 1: A Technical Framework for integrating HD-tDCS with fNIRS in COPD Hospitalized Patients.....	37
3.2 Artigo 2: Hemodynamic Changes Induced by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease: An exploratory fNIRS Study.....	51
Capítulo IV - Discussão.....	71
Capítulo V – Considerações finais.....	73

Referências.....	74
Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	83
Anexo 1 - Parecer do comitê de ética e pesquisa.....	85
Anexo 2 - Escala de Dispneia MRC modificada.....	90
Anexo 3 -Teste de avaliação da DPOC.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBF	Fluxo sanguíneo cerebral
CMPDE	Córtex Motor Primário Diafragmático Esquerdo
CO₂	Gás carbônico
Desoxy-Hb	Hemoglobina desoxigenada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doenças Respiratórias Crônicas
EEG	Eletroencefalograma
fNIRS	Espectroscopia Funcional em Infravermelho próximo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GOLD	Iniciativa Global para Doença Obstrutiva Crônica
tHb	Hemoglobina total
tDCS	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
HD-tDCS	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição
NMDA	N-metil Daspártato
NIBS	Neuromodulação Não-invasiva Cerebral
O₂	Gás oxigênio
Oxy-Hb	Hemoglobina oxigenada
RMP	Rede Neural de Modo Padrão
RP	Reabilitação pulmonar
ROI	Região de interesse
SNC	Sistema Nervoso Central
TMS	Estimulação magnética Transcraniana

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 2

Table 1 - The demographic and clinical features of the participants.....	58
Table 2 - Clinical features of the participants.....	59
Table 3 - Comorbidities of the participants.....	60
Table 4 - Medications taken by the participants.....	61

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1 - Regiões cerebrais que foram apontadas na literatura por terem ligação com variáveis bioquímicas e fisiológicas relacionadas com a respiração.....	18
Figura 2 - Modelo computacional do fluxo de corrente durante tDCS convencional e HD-tDCS.....	24
Figura 3 - Exemplo de montagem do acoplamento fNIRS-tDCS convencional.....	27
Figura 4 - Touca produzida para integração fNIRS-HD-tDCS.....	33

ARTIGO 1

Figure 1 - fNIRS topographic layout.....	44
Figure 2 - An integrated fNIRS/HD-tDCS cap for diaphragmatic motor cortex stimulation and adjacent neurophysiological assessment.....	44
Figure 3 - Activation map of a hospitalized COPD patient on non-invasive ventilatory support.....	46

ARTIGO 2

Figure 1 - Demonstration of the HD-tDCS-fNIRS cap adjustment.....	55
Figure 2 - fNIRS data collection protocol.....	56
Figure 3 - fNIRS topographic layout and ROIs: anterior, medial, and posterior.....	58

RESUMO

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se destaca no cenário de doenças crônicas como a terceira maior causa de morte mundialmente. A observação de componentes neurofisiológicos associados às intervenções podem fornecer valiosas contribuições para a importância dos componentes neurofuncionais relacionados com a fisiopatologia da doença. Assim, no presente estudo, objetiva-se comparar os efeitos de diferentes polaridades da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição (HD-tDCS) na resposta hemodinâmica cortical de indivíduos com DPOC. No contexto experimental, foi realizado um estudo de caráter exploratório com abordagem quantitativa, de natureza aplicada, do tipo ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado e aleatorizado. Foram abordados os efeitos agudos de diferentes polaridades da HD-tDCS na hemodinâmica cortical de pacientes com DPOC durante estímulo hipercápnico, seguindo a configuração *cross-over*, na qual cada participante recebeu os três tipos de tratamento, considerando o tempo de washout mínimo de 7 dias. Além disso, foi desenvolvido um panorama técnico para a integração da HD-tDCS com a espectroscopia funcional por infravermelho próximo (fNIRS), com base em uma análise de natureza teórico-prática. Os efeitos hemodinâmicos da HD-tDCS sobre o córtex motor diafragmático esquerdo foram avaliados em pacientes com DPOC sob condições de hipercapnia, assim, a HD-tDCS catódica demonstrou efeitos seletivos, mostrando superioridade em relação ao placebo apenas na concentração de hemoglobina total, enquanto foi superior à estimulação anódica na hemoglobina desoxigenada. Esses achados sugerem que a estimulação catódica pode ser capaz influenciar marcadores hemodinâmicos distintos, incluindo a reatividade cerebrovascular; no entanto, são necessárias análises adicionais para concluir sobre suas implicações clínicas, considerando, em estudos futuros, o uso de sessões repetidas da técnica.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição; Acoplamento Neurovascular.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) stands out among chronic diseases as the third leading cause of death worldwide. The observation of neurophysiological components associated with interventions can provide valuable insights into the importance of neurofunctional aspects related to the disease's pathophysiology. Thus, the present study aims to compare the effects of different polarities of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on the cortical hemodynamic response of individuals with COPD. In the experimental context, an exploratory study was conducted with a quantitative approach, applied nature, and characterized as a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. The acute effects of different HD-tDCS polarities on the cortical hemodynamics of COPD patients during hypercapnic stimulus were investigated using a cross-over design, in which each participant underwent all three treatment types, with a minimum 7-day washout period between sessions. Additionally, a technical framework was developed for integrating HD-tDCS with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), based on a theoretical-practical analysis. The hemodynamic effects of HD-tDCS on the left diaphragmatic motor cortex were assessed in COPD patients under hypercapnic conditions. The cathodal HD-tDCS demonstrated selective effects, showing superiority over placebo only in total hemoglobin concentration, while being superior to anodal stimulation in deoxygenated hemoglobin. These findings suggest that cathodal stimulation may influence distinct hemodynamic markers, including cerebrovascular reactivity. However, further analyses are needed to determine its clinical implications, considering the use of repeated sessions of the technique in future studies.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation; Neurovascular Coupling

Apresentação

A presente dissertação foi estruturada de acordo com as diretrizes regulamentares de dissertações e teses, elaboradas pela Biblioteca Central e seguidas pela Coordenação do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPgNeC) da Universidade Federal da Paraíba, a partir das principais normas do Manual de Publicação da APA (American Psychological Association), 7ª edição. Os estudos foram desenvolvidos no Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências da Universidade Federal da Paraíba (Laben/UFPB) e estão inseridos na linha de pesquisa “Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica” do Programa de Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNeC – UFPB.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) se destaca por sua relevância no contexto da saúde pública mundial, relacionada com seus altos índices de morbidade e mortalidade. Assim, a busca por métodos não farmacológicos, não invasivos e de baixo custo é de extrema importância para esta população. Além disso, a observação de componentes neurofisiológicos associados ao quadro clínico da doença pode indicar novos caminhos no seu manejo.

Nesse cenário, a presente dissertação foi elaborada seguindo o modelo escandinavo, caracterizado por uma abordagem rigorosa e abrangente na pesquisa científica, construída com elementos introdutórios e seguida de uma coletânea de artigos prontos para publicação na seção de resultados. Desse modo, o Capítulo I apresenta a fundamentação teórica, que trata sobre o panorama geral da DPOC, o tratamento convencional utilizado, as particularidades neurofuncionais específicas da doença e associadas ao controle respiratório; ainda, traz uma abordagem teórica sobre bases da neuroestimulação, especificidades sobre as técnicas de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS), sua versão de alta definição (HD-tDCS) e o acoplamento da técnica às respostas neurovasculares. Além disso, esse capítulo aborda a justificativa e os objetivos gerais e específicos do estudo.

O Capítulo II apresenta os aspectos metodológicos dos estudos realizados, a saber: o desenho geral da pesquisa, o local do estudo, os instrumentos utilizados e a análise de dados. Por fim, o Capítulo III apresenta os resultados encontrados com a condução desta pesquisa, os quais estão expostos sob a forma de artigos e o Capítulo IV traz uma discussão geral do material produzido. Nesse sentido, esta dissertação culminou em dois artigos: O primeiro artigo consiste em um panorama técnico acerca da integração da HD-tDCS com a fNIRS em

pacientes hospitalizados com DPOC, em processo de exacerbação da doença. Já o segundo, contempla o estudo principal, trazendo uma análise acerca das mudanças hemodinâmicas induzidas pela HD-tDCS nesses pacientes.

As atividades envolvidas na condução dos artigos foram capazes de contemplar diferentes pontos do curso da doença, promovendo um compilado de informações relevantes para desenvolvimento de estudos futuros que abordem técnicas de neuroestimulação e neurofisiologia combinadas para esse público. Assim, considerando o caráter inovador dos presentes temas, espera-se construir um racional teórico considerável para contribuição na prática clínica e manejo da DPOC.

Capítulo I - Fundamentação Teórica

1. Fundamentação teórica

1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Doenças respiratórias crônicas (DRC) estão entre as principais causas de mortalidade e morbidade em escala mundial (Momtazmanesh et al., 2023). Essas, por sua vez, são definidas pela Organização Mundial de Saúde como afecções em vias aéreas e outras estruturas pulmonares (OMS, s.d.). No contexto atual, as projeções futuras alinhadas ao envelhecimento populacional e exposição crescente aos fatores de risco, destacam um aumento esperado na suscetibilidade a esse quadro (Viegi et al., 2020).

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se destaca nesse cenário como a terceira maior causa de morte mundialmente (Halpin et al., 2019). Os fatores de risco para tal condição se destacam pela sua facilidade de exposição no dia a dia dos indivíduos aos fatores ambientais, tais como o cigarro, exposição à biomassa, poluição do ar e fatores ocupacionais (Venkatesan, 2023). Fatores externos e genéticos se relacionam com danos aos pulmões e alteração do processo de envelhecimento (Augusti et al., 2022).

Para além da condição específica, pacientes acometidos com DRC sofrem comumente de sistemas fisiológicos prejudicados associados com a intensificação da percepção de falta de ar, culminando em diminuição na tolerância ao exercício (Armstrong & Vogiatzis, 2019). Fatores anatomofisiológicos como aumento da resistência das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, culminam em obstrução do fluxo aéreo e se relacionam com um processo de inflamação crônica (Tamondong-Lachica et al., 2023). De modo específico, a hiperinsuflação ocasionada pela perda de recuo elástico reduz a capacidade inspiratória, causando sintomas como dispneia e limitando a capacidade de exercício. Ainda, a hipersinsuflação, contribui no prejuízo das propriedades contráteis dos músculos respiratórios, em destaque, o diafragma (Venkatesan, 2023).

Embora incurável, as diversas formas de tratamento são capazes de controlar sintomas, aumentar a qualidade de vida dos indivíduos e prevenir desfechos adversos, tais como exacerbações, interferindo, assim, no risco substancial de morbidade, aumento do uso de serviços de saúde, controle da desabilidade e risco de morte associados com as DRC em geral (Viegi et al., 2020).

1.2 Tratamento Na DPOC

A iniciativa global para doença obstrutiva crônica (GOLD) (Venkatesan, 2023) traça panoramas para o correto diagnóstico e alternativas terapêuticas para a condição. Nela, a definição de DPOC é dada como uma condição pulmonar caracterizada por sintomas respiratórios crônicos devido a anormalidades das vias aéreas e alvéolos, causando, também, obstrução no fluxo de ar (Augustí et al., 2023).

No tratamento farmacológico, células inflamatórias implicadas se destacam como alvo terapêutico para a abordagem medicamentosa. A inflamação na DPOC, os pacientes apresentam resistência aos corticoides, necessitando de terapias anti-inflamatórias alternativas (Barnes, 2017). Os broncodilatadores são uma opção terapêutica comum na prática clínica, agindo nas vias aéreas periféricas, reduzindo o aprisionamento de ar e melhorando a respiração e capacidade de exercício (Casaburi et al., 2014).

A reabilitação pulmonar (RP) tem ganhado destaque como um importante componente no manejo do paciente respiratório (Cornelison & Pascual, 2019; Spruit et al., 2013). Em metanálise, foi observada redução significativa nos sintomas de dispneia e fadiga, melhora na função emocional e aumento do senso de controle sobre a doença nessa população (Puhan et al., 2016). A Sociedade Americana de Medicina Torácica, em uma declaração acerca dos programas de RP, definiu que um dos fatores para otimizar os resultados da estratégia seria a otimização dos componentes, além da adição de novas tecnologias (Spruit et al., 2013).

1.3 Particularidades Neurofuncionais Da DPOC

Potencialmente, existe uma relação entre o comprometimento da função pulmonar e a fisiologia cerebral (Wang et al., 2023). A DPOC, em especial, por sua alta correlação com o tabagismo, é acrescida dos danos causados pelos componentes do tabaco, que podem prejudicar o sistema nervoso central (SNC), levando à redução da função nervosa celular e apoptose (Pomerleau, 1992), aparentando também influenciar nos componentes neurovasculares, através da redução do fluxo sanguíneo cerebral, levando à desordens na microcirculação do cérebro (Elbejjani et al., 2019).

A fisiopatologia da DPOC por si só predispõe danos à função cerebral. A inflamação sistêmica, hipóxia e hipercapnia parecem predispor uma insuficiência em suprir as demandas metabólicas cerebrais, causando perda de neurônios, atrofia cerebral e degeneração cerebral

(Wang et al., 2023). Nesse contexto, a arquitetura tecidual parece estar comprometida, impactando diretamente na integridade do tecido cerebral (Ryu et al., 2013).

No que diz respeito à anatomia cortical, a atrofia cerebral parece evoluir em consonância com o grau de DPOC apresentado, em específico, o grau de atrofia local não aumenta, porém mais áreas cerebrais são acometidas, relacionando a extensão da mudança estrutural com a severidade da DPOC (Yin et al., 2019; Ryu et al., 2013). Nessa mesma perspectiva, Spilling et al. (2019) observaram que a função pulmonar apresentou uma correlação com alterações na substância branca cortical, após controlar fatores de risco cardiovasculares e respiratórios. A perfusão cerebral, por sua vez, parece ter sua extensão relacionada para além do componente de hipóxia tecidual, sendo uma alteração comum, embora atenuada, em pacientes não-hipoximêmicos (Ortapamuk & Naldoken, 2006).

O acometimento de redes neurais, embora pouco investigado, já tem sido relatado na literatura (Dodd et al., 2012; Hu et al., 2018; Spilling et al., 2019). Destacando a rede neural de modo padrão (RMP), Dodd et al. (2012) demonstraram que seis das sete RMPs revelaram um aumento na ativação da substância cinzenta na DPOC, contendo a rede neural frontoparietal direita e esquerda, visual, sensorio motora e pré-frontal, tais achados eram intensificados na presença de fatores risco como tabagismo. Em relação às conexões entre as regiões corticais, observou-se uma redução da força e densidade de conexão global (Spilling et al., 2019). Ainda, a atividade cerebral intrínseca em pacientes com DPOC demonstrou correlações com fatores como função pulmonar e pressão arterial de CO₂ (Wang et al., 2018).

1.4 Particularidades Neurofuncionais Associada Ao Controle Respiratório

O sistema respiratório está associado com diversas condições fisiopatológicas, relacionadas à função pulmonar, de caráter obstrutivo, restritivo ou misto (Pellegrino, 2005). Dentre tais desordens, evidenciam-se alterações na capacidade ventilatória, aumento de cargas respiratórias, obstrução ao fluxo aéreo, hiperinsuflação dinâmica, trocas gasosas anormais, disfunção muscular respiratória e periférica e redução da capacidade funcional (Gagnon et al., 2014). Entretanto, para além das restrições anatomofisiológicas do componente respiratório, o controle neural subjacente a ele não deve ser esquecido.

O centro respiratório está localizado na medula oblonga e está envolvido no controle minuto a minuto da respiração. Ao contrário do sistema cardíaco, o ritmo respiratório não é produzido por uma população homogênea de células marca-passo. Em vez disso, pode ser explicado por dois osciladores: o grupo respiratório parafacial e o complexo pré-Bötzinger .

(Ikeda et al., 2017). Ainda, as atividades inspiratórias e expiratórias produzidas nesses geradores de ritmo respiratório medular são moduladas a partir de vários locais do tronco encefálico inferior, incluindo a ponte, e são então emitidas como atividades de motoneurônios através das redes eferentes no tronco encefálico e medula espinhal (Ikeda et al., 2017). Entretanto, os efeitos da respiração no cérebro parecem ser mais amplos. Segundo Gohen et al. (2023) variáveis bioquímicas (oxigenação e pH) e fisiológicas (fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e variabilidade de frequência cardíaca) parecem estar envolvidas no processo, mediando o acoplamento da atividade respiratória e neural e influenciando na ativação de diferentes regiões cerebrais (**Figura 1**).

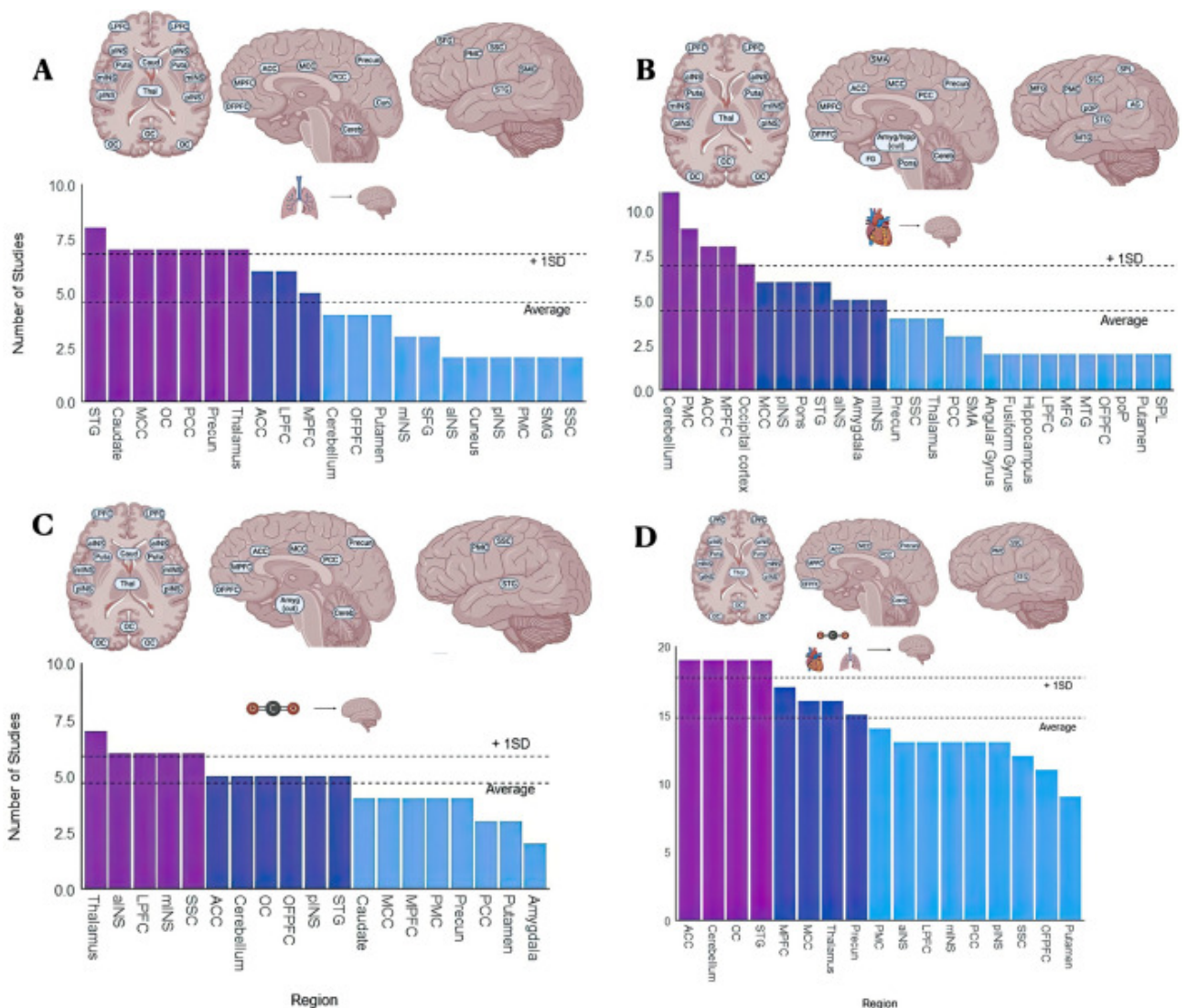


Figura 1 - Regiões cerebrais que foram apontadas na literatura por terem ligação com variáveis bioquímicas e fisiológicas relacionadas com a respiração. (A) fatores da atividade cardíaca; (B) níveis de CO₂; (C) resumo de todas as regiões envolvidas com fatores da respiração.

Fonte: Gagnon et al. (2023).

Nesse cenário, os neurônios respiratórios estão concentrados nas respectivas áreas envolvidas no processo de regulação. Esses agregados de neurônios respiratórios do tronco cerebral estão interconectados e, juntamente com aferentes sensoriais relacionados à respiração, são coletivamente responsáveis pelo controle automático da respiração, bem como pelas mudanças adaptativas na respiração aos desafios homeostáticos e ambientais (Alheid & McCrimmon, 2008). O córtex, por sua vez, também parece exercer um papel no controle neural a partir de uma via descendente corticoespinal relacionada ao motoneurônio frênico. Assim, por mais que ainda não esteja totalmente elucidado, foi demonstrado que a estimulação cerebral acima do limiar ativa projeções corticais que estimulam diretamente o diafragma (Gandevia & Rothwell, 1987; Khedr et al., 2001; Vinit et al., 2014).

No panorama clínico, Andrade et al. (2022) acharam resultados clínicos satisfatórios ao estimular a região do córtex motor primário diafragmático esquerdo (CMPDE) em pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva, partindo do pressuposto teórico que o uso do suporte ventilatório é capaz de reduzir a excitabilidade do córtex motor que controla o diafragma (Sharshar et al., 2004). Assim, a modulação de excitabilidade dessa região cortical seria capaz de influenciar o desempenho respiratório.

Ainda nesse contexto, fatores como concentração do gás oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2) são capazes influenciar mecanismos adaptativos ventilatórios e ocasionar efeitos na hemodinâmica cortical. Segundo Friend et al. (2019), o cérebro depende de duas variáveis para manter o suprimento de oxigênio suficiente e sua capacidade funcional, ou seja, o conteúdo de oxigênio arterial e o CBF. Durante a exposição à hipóxia, a cerebrovasculatura se dilata para aumentar o CBF para manter o fornecimento global de oxigênio ao cérebro, simultaneamente, os quimiorreceptores periféricos ativam a resposta ventilatória hipóxica para aumentar a ingestão de oxigênio pelos pulmões. Consequentemente, esse aumento da respiração dá origem à hipocapnia, um conhecido vasoconstritor da vascularização cerebral (Kety & Schmidt, 1946).

Em pacientes com DPOC, as respostas cerebrovasculares foram estudadas e correlacionadas com a reatividade ventilatória, destacando que a hipercapnia crônica teria influência na resistência vascular cerebral, causando diminuição à longo prazo e atenuando a reatividade às alterações agudas na concentração arterial de CO_2 (Van de Ven et al., 2001).

1.5 Bases Da Neuroestimulação

Diante das estratégias terapêuticas para distúrbios neurológicos, a estimulação cortical se destaca por seu potencial neuromodulatório, sendo uma alternativa para afecções relacionadas ao sistema nervoso e refratárias ao tratamento usual (Lefaucheur, 2012). A neuroestimulação acontece a partir da modulação do potencial de membrana, originado da diferença iônica entre os meios e relacionado com a difusão e transporte de íons como sódio e potássio. O potencial de membrana é capaz de ser perturbado a partir de mecanismos de estimulação, tais como aplicação de correntes iônicas. (Karatum et al., 2023).

Nesse aspecto, a estimulação cortical pode acontecer de maneira invasiva, a partir da implantação cirúrgica de eletrodos ou geradores de pulso, ou não invasiva, usando a estimulação magnética ou elétrica (Lefaucheur, 2012). A neuroestimulação não-invasiva, dentre suas demais técnicas, tem se tornando um tópico de interesse na neurociência atual, sendo aplicada em configurações clínicas e experimentais.

Ainda que o conceito seja antigo, seu uso na pesquisa aplicada se destacou na última década (Hong et al., 2022) e tem atraído interesse crescente pela seu potencial em permitir um melhor entendimento dos substratos neurais específicos subjacentes aos sintomas da doença e influenciando os circuitos neurobiológicos específicos envolvidos (Bain et al., 2015). Embora em ascensão, demanda-se, ainda, a necessidade de melhor entendimento dos mecanismos a longo e curto prazo dos dispositivos neuromodulatórios, além de sua possível aplicação em demais condições clínicas ainda não abordadas (Bain et al., 2015).

1.6 A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS)

Dentre as técnicas de neuromodulação não-invasiva, a tDCS foi reintroduzida como uma ferramenta aplicável em humanos aproximadamente há 23 anos (Nitsche & Paulus, 2000). Nitsche e Paulus (2000) propuseram a possibilidade de aumentar e diminuir seletivamente a excitabilidade cortical a partir do uso de uma corrente de estimulação fraca de diferentes polaridades, observando um efeito prolongado após o término da estimulação.

Nesse contexto, desde o início da técnica, tem sido estabelecido na literatura que a corrente contínua é capaz de produzir mudanças específicas na membrana neuronal a depender da polaridade, sendo a anódica e catódica, capazes de aumentar e diminuir a excitabilidade, respectivamente (Creutzfeldt et al., 1962). Entretanto, vale destacar que o

padrão de polarização da membrana celular a partir da corrente aplicada não é absoluto, já que cada neurônio possui compartimentos que são despolarizados e hiperpolarizados durante a estimulação, destacando, assim, que o papel da polaridade pode variar a partir da atividade neural subjacente (Morya et al., 2019).

Em específico, já que o meio extracelular envolvendo os neurônios e demais células excitatórias estão em uma solução iônica, sinais elétricos podem ser transferidos via movimentos iônicos de aparelhos eletrônicos para as células. Assim, eletrodos induzem um gradiente no meio extracelular, o qual resulta em fluxo de corrente a partir do movimento dos íons (Karatum et al 2023). Embora haja o fluxo, esse é abaixo do limiar de despolarização, ou seja, incapaz de disparar um potencial de ação, assim, campos elétricos de correntes equivalentes à dose usual de tDCS (1-2mA) não teriam impacto nos disparos neurais (Liu et al., 2018), entretanto, seriam capazes de alterar o estado de excitabilidade (Karatum et al., 2023).

Corroborando com essa premissa, Bikson e Rahman (2013) sugeriram os paradigmas de atividade-seletividade e modulação específica a partir da tarefa executada, propondo que a tDCS agiria preferencialmente na modulação de uma rede neural previamente ativada, enquanto não modularia uma rede neural inativa. Tal modelo seria capaz de explicar como a estimulação de uma área cerebral envolvida em multitarefas poderia produzir mudanças funcionais específicas. Assim, em comparação à neuromodulação farmacológica, a tDCS não induz atividade em redes neurais em repouso, mas modula a atividade neural espontânea, direcionando seus efeitos a partir do estado fisiológico em repouso das estruturas alvo (Woods et al., 2016).

Os alvos celulares da tDCS incluem o soma de neurônios piramidais, terminais axonais, sinapses e detritos, mantendo a polarização de membrana como o mecanismo inicial de ação. Para além da ação celular, mecanismos alternativos e complementares de ação da técnica incluem modulação de oscilações, função glial, função vascular e neurogênese (Morya et al., 2019)

No tocante ao efeito vascular, estudos analisando os efeitos da tDCS no fluxo sanguíneo cerebral, descobriram que a liberação de cálcio pós-sináptico é conhecida por ativar mediadores vasoativos, causando um aumento no fluxo sanguíneo local na região-alvo, que se

mantém durante a fase pós-estimulação após um breve decréscimo imediatamente após o término da estimulação (Parlikar et al., 2021).

Ainda, acredita-se que a plasticidade sináptica dependente de cálcio dos neurônios glutamatérgicos desempenhe um papel fundamental no mecanismo dos efeitos duradouros da tDCS, uma vez que o bloqueio dos receptores N-metil Daspártato (NMDA), envolvidos em alterações neuroplásticas, diminui os efeitos da técnica (Nitsche et al., 2003). No contexto dos neurotransmissores, observou-se o potencial da tDCS na redução local da neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA), independentemente da polaridade da estimulação (Stagg et al., 2009).

A partir de um potencial fisiológico teórico para os devidos fins, a tDCS tem sido aplicada em diversas condições clínicas que possuem características fisiopatológicas relacionadas a uma alteração neural basal, tais como dor crônica, distúrbios do movimento, lesões cerebrais isquêmicas e desordens psiquiátricas (Lefaucheur, 2016). Para além do manejo clínico, seu potencial terapêutico também se relaciona ao seu relativo baixo custo, portabilidade, segurança e facilidade de uso, comparado a outros métodos neuromodulatórios (Woods et al., 2016).

1.7 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição (HD-tDCS)

O uso de eletrodos menores para estimulação tem sido associado a um maior impacto focal e menos influência de redes neurais cruzadas, destacando uma maior eficácia no panorama da neuromodulação (Woods et al., 2016). Nesse contexto, a introdução da HD-tDCS proporciona um aumento da focalidade, especificidade da técnica e efeitos mais duradouros (Solomons & Shanmugasundaram, 2020), além de um papel promissor como ferramenta investigativa da base neural de sintomas, devido à possibilidade de atenuá-los a partir da estimulação de uma região cortical específica (Parkilar et al., 2021). Seus efeitos podem também ser explicados pelos princípios de interação centro-ambiente, provavelmente mediados por mecanismos GABAérgicos, relacionando o início tardio e um declínio prolongado do respectivo aumento da excitabilidade (Kuo et al., 2013).

A montagem mais comum é feita em formato de anel 4 x 1, com o eletrodo ativo rodeado por mais quatro eletrodos, focando a corrente na área cortical envolvida pelo anel (Edwards et al., 2013). A partir de estudos de neuroimagem, Alam et al. (2016) notaram que,

fora dessas áreas corticais definidas pelo anel, havia uma corrente mínima, e, portanto, um campo elétrico mínimo. Assim, a profundidade relativa de penetração da corrente aumentou com o aumento do raio do anel, e a menor condutividade da matéria branca resultou em um aparente aumento do campo elétrico em regiões mais profundas, embora a densidade de corrente continuasse a diminuir.

A partir de tal montagem otimizada, a corrente aplicada no alvo de estimulação é concentrada em uma área menor, aumentando a densidade da corrente (Dmochowski et al., 2013), predispondo, assim, um campo elétrico induzido mais forte e possivelmente induzindo uma ação neuromodulatória mais efetiva (Dmochowski et al., 2012).

Kuo et al. (2013) destacaram que, em comparação com a tDCS, a HD-tDCS mostrou atingir o pico de excitabilidade 30 minutos após a estimulação, com efeitos posteriores durando pelo menos 30 minutos adicionais ao da técnica convencional. Os autores relacionam tal achado à variação da distribuição do campo elétrico, mais focal no contexto da alta definição (**Figura 2**). Ainda, a montagem otimizada parece estar relacionada com efeitos clínicos mais pronunciados relacionados com a polaridade aplicada do que a montagem convencional (Ostrowski et al., 2022).

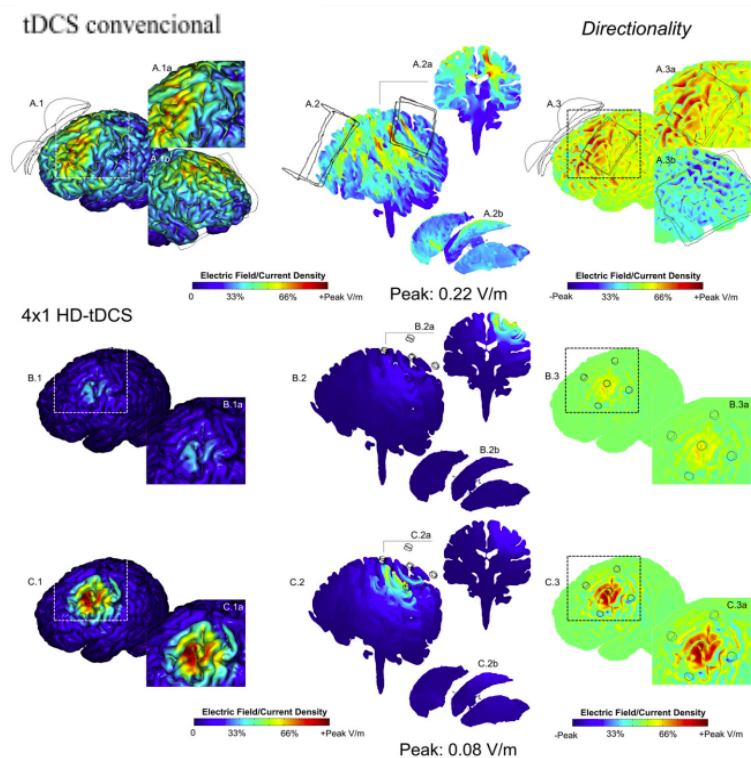


Figura 2 - Modelo computacional do fluxo de corrente durante tDCS convencional e HD-tDCS. Superfície cortical (primeira coluna), secção cortical (segunda coluna) e estruturas profundas cerebrais (terceira coluna).

Fonte: Kuo et al. (2013).

1.8 Especificidades Da Técnica

Mudanças na montagem, polaridade, intensidade, duração, medicações em uso ou tarefa associada são fatores capazes de influenciar os desfechos obtidos a partir da aplicação da técnica (Morya et al., 2019). No tocante à montagem, é possível observar a influência do tamanho, forma, posição e tipo de material do eletrodo adotado, além da escolha do condutor (solução salina ou gel) (Antal et al., 2022).

As diferenças funcionais e anatômicas em diferentes regiões corticais acarretam em respostas distintas à intervenção, implicando que os efeitos podem ser mediados pela forma que o campo elétrico interage com o processo fisiológico específico de uma região em particular (Woods et al., 2016). Nessa mesma perspectiva, a duração da estimulação também é modulada de maneira peculiar. Monte-Silva et al. (2013) observaram que tempos de estimulação mais longos podem inverter os efeitos de estimulação, destacando que 13 minutos foram capazes de aumentar a excitabilidade de forma satisfatória, com efeitos duradouros por até 60 minutos após a aplicação.

Ainda em crescente discussão na literatura, a intensidade de estimulação ideal ainda não está elucidada. Entretanto, evidências sugerem que 1mA é capaz de gerar <0.5 V/m em campos elétricos no cérebro, o suficiente para gerar 0.1–0.2 mV de mudanças no potencial de membrana nas células da área estimulada (Liu et al., 2018). Tal achado reafirma a discussão realizada no tópico anterior, destacando a mudança gerada como insuficiente para gerar um potencial de ação e novos padrões de ativação, mas alterando o padrão de excitabilidade.

Em termos de segurança, embora raros, os efeitos adversos como coceira, sensação de queimação ou dor de cabeça são comuns (Chase et al., 2020). Ainda, preconiza-se como contra-indicações para a técnica, o uso de metais na cabeça, marcapasso, cicatrizes no local da estimulação, e fissuras cranianas (Woods et al., 2016).

No contexto da pesquisa clínica, a abordagem usual para cegamento dos participantes baseia-se no uso do protocolo *sham*, o qual consiste em uma estimulação com a intensidade alvo por alguns segundos. Assim, o participante irá sentir a sensação inicial, mas a duração é muito curta para induzir efeitos fisiológicos (Woods et al., 2016).

1.9 Efeito Polaridade-Dependente

A estimulação anódica é comumente associada ao aumento da excitabilidade cortical, enquanto a estimulação catódica a reduz. Postula-se que as mudanças baseadas na polaridade se relacionam com alterações no potencial de repouso neuronal, sendo o principal mecanismo dos efeitos da tDCS e induzindo mudanças na taxa espontânea de disparo e ativação dos receptores NMDA (Nitsche et al., 2002). Na prática, observamos evidências que apontam para polaridade linear e efeitos de dose dependentes da intensidade para estimulação anódica e catódica, o que poderia ser previsto por meio de uma análise biofísica de elementos finitos do campo elétrico induzido pela montagem adotada (Jamil et al., 2020).

Em modelos animais, Wachter et al. (2011) destacaram os efeitos da polaridade específica na modulação do CBF, atrelando a extensão da modulação aos parâmetros adotados. Assim, hipotetiza-se alterações na excitabilidade cortical polaridade-dependente, refletida em alterações do CBF através do acoplamento cerebrovascular. Assim, segundo os autores, o aumento do CBF ocorreu após a estimulação anódica e sua diminuição após a catódica. Em contrapartida, em estudos clínicos, um aumento do CBF é esperado em protocolos excitatórios e inibitórios (Rounis et al., 2005; Giovannella et al., 2018).

1.10 Acoplamento da resposta neurovascular à tDCS

Estudos que abordam correlatos fisiológicos da tDCS usualmente concentram-se principalmente nas alterações do córtex motor, pois a excitabilidade cortical fora dessa região não pode ser facilmente medida. Portanto, as alterações neurais induzidas por tDCS em outras regiões do cérebro são menos conhecidas (Patel et al., 2020), assim, emergiu a necessidade de combinação da técnica com métodos de neuroimagem e neurofisiologia. Técnicas de neuroimagem têm a vantagem de medir correlatos da atividade neuronal não apenas sob ou em proximidade próxima ao eletrodo aplicado externamente, mas também em regiões cerebrais remotas antes, durante e após a estimulação (Zheng et al., 2011).

Nesse cenário, a fNIRS se destaca como uma técnica indireta de neuroimagem, capaz de quantificar mudanças nos níveis de hemoglobina oxigenada (Oxy-Hb), hemoglobina desoxigenada (Desoxy-Hb) e hemoglobina total (tHb). Representa, ainda, um custo efetivo, resolução espacial superior quando comparado ao EEG e melhor resolução temporal quando comparado a ressonância magnética funcional, relativamente resistente a artefatos e capaz de oferecer sistemas portáteis (Nieuwhof et al., 2016).

Seu potencial como método para monitorar o cérebro durante a neuroestimulação emerge da capacidade de detectar mudanças na hemodinâmica cortical. Como explicado por Zafar e Hong (2020), o sangue é composto por vários elementos diferentes, dentre eles, a Oxy-Hb e Desoxy-Hb. Essas se destacam por serem mais sensíveis à luz, no comprimento de onda entre 650 nm e 1000 nm. Quando alguma atividade neuronal ocorre no cérebro, as concentrações locais de Oxy-Hb e Desoxy-Hb mudam devido ao acoplamento neurovascular. Portanto, luz em um espectro acima é utilizada para medir mudanças nas concentrações locais de hemoglobina.

Para estudos relacionados a doenças clínicas, a fNIRS está sendo utilizada para avaliar as mudanças na hemodinâmica cortical em áreas isquêmicas (Jindal et al., 2015) e em distúrbios neuropsiquiátricos (Parlikar et al., 2021). Assim, a fNIRS é capaz de inferir aumento na atividade neural, caracterizada pelo aumento da concentração da Oxy-Hb e concomitante diminuição na Desoxy-Hb. (Devor et al., 2012).

A integração tDCS-fNIRS é capaz, ainda, de conferir diferentes configurações para análise de diferentes desfechos. As alterações hemodinâmicas podem ser registradas exatamente no local em que a estimulação foi conduzida ou em uma área distinta, ocorrendo ou não de maneira simultânea (Patel et al., 2020) (**Figura 3**). Segundo Muthalib et al. (2016), sugeriram que a concentração de desoxihemoglobina seria um indicador de atividade cerebral local após estimulação com HD-tDCS.

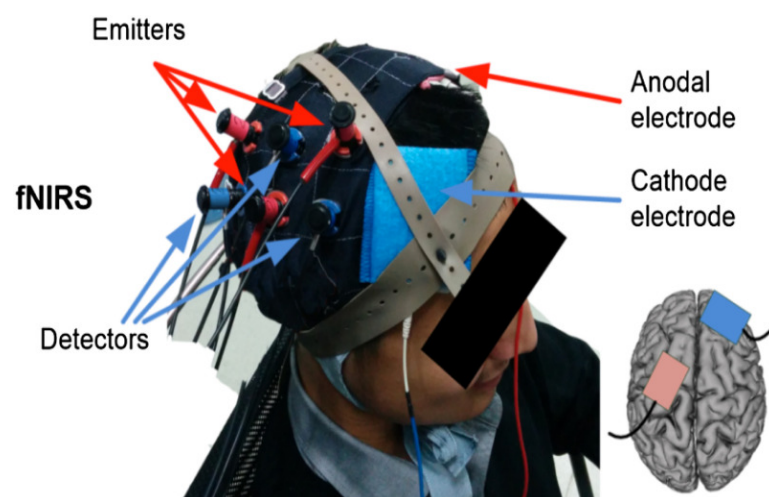


Figura 3 - Exemplo de montagem do acoplamento fNIRS-tDCS convencional

Fonte: Patel et al. (2020)

1.11 Justificativa

Atualmente, a DPOC se destaca como uma das três principais causas de morte no mundo, sendo 90% destas mortes em países de baixo e médio desenvolvimento (Venkatesan, 2023). Ainda, prevê-se que a prevalência da condição deve aumentar nas próximas décadas devido à exposição contínua aos fatores de risco e ao envelhecimento da população (Yang et al., 2022). Embora décadas de pesquisa de estudo da patogênese e tratamento da DPOC, a comunidade acadêmica ainda não atingiu seu potencial na diminuição da morbidade e mortalidade, falhando em expandir horizontes quanto à heterogeneidade de processos que contribuem para a apresentação clínica da doença (Celli et al., 2022).

Nesse contexto, a análise da influência de mecanismos neurais subjacentes à fisiopatologia da doença seria capaz de fornecer uma nova perspectiva no manejo clínico da população. Tal análise propõe que existe uma relação entre o comprometimento da função pulmonar e a função cerebral em indivíduos com DPOC, permeando alterações anatômicas, fisiológicas e neurovasculares (Wang et al., 2023). Sabendo-se, ainda, que a ativação cerebral pode influenciar o padrão dos sintomas respiratórios apresentados (Stoeckel et al., 2018).

Embora técnicas de neuromodulação ainda não sejam adotadas como escolha terapêutica para disfunções respiratórias, considerando a importância clínica e falta de tratamentos para essa população, reafirma-se a significância de explorar o potencial terapêutico e neurofisiológico de tal abordagem através de ensaios clínicos randomizados controlados. Nesse panorama, a HD-tDCS poderia modular áreas cerebrais relacionadas com a neurofisiologia subjacente às afecções, baseando-se em estudos prévios que exaltaram seu potencial teórico na alteração da excitabilidade respiratória ao estimular regiões cerebrais relevantes (Lv et al., 2022) e desfechos clínicos favoráveis com o uso da técnicas em condições respiratórias agudas, como o COVID-19 (Andrade et al., 2022).

Ainda nesse cenário, o uso de técnicas de neuroimagem, especialmente a fNIRS, seria capaz de destacar os efeitos dos campos elétricos ocasionados pela tDCS no tecido neural (Muthalib et al., 2018) e nortear as mudanças corticais relacionadas com o tipo de corrente e os parâmetros aplicados. Dessa maneira, a integração HD-tDCS-fNIRS representa uma contribuição neurofisiológica para os possíveis correlatos clínicos da HD-tDCS na população com DPOC, sendo capaz de nortear os futuros estudos no tema.

Diante das repercussões clínicas, sociais, econômicas e relacionadas ao manejo dos sintomas respiratórios em pacientes com DPOC, a busca por métodos não farmacológicos, não invasivos e de baixo custo é de extrema importância para esta população. Além disso, a observação de componentes neurofisiológicos associados à intervenção podem fornecer valiosas contribuições para a importância dos componentes neurofuncionais relacionados com a fisiopatologia da doença. Assim, no presente estudo, buscamos investigar as questões: (1) Há particularidades hemodinâmicas quanto à estimulação anódica e catódica aplicadas ao córtex motor diafragmático de indivíduos com DPOC? (2) Quais os efeitos agudos da aplicação da HD-tDCS na hemodinâmica cortical? (3) Seria a integração HD-tDCS-fNIRS aplicável, do ponto de vista técnico, para essa população?

1.12 Objetivos

1.12.a Objetivo Geral

Comparar os efeitos de diferentes polaridades da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de Alta Definição (HD-tDCS) na resposta hemodinâmica cortical de indivíduos com DPOC.

1.12.b Objetivos Específicos

- Avaliar a viabilidade ecológica da aplicação simultânea da HD-tDCS e da fNIRS na população com DPOC;
- Observar alterações agudas à aplicação da HD-tDCS na força muscular respiratória;
- Observar a resposta neurovascular associada à HD-tDCS na região de estimulação e em regiões corticais adjacentes;
- Analisar os possíveis eventos adversos decorrentes da terapia.

Capítulo II: Materiais e Métodos

2.1 Tipo de estudo

No contexto experimental, foi realizado um estudo de caráter exploratório com abordagem quantitativa, de natureza aplicada, do tipo ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado e aleatorizado. Foram abordados os efeitos agudos de diferentes polaridades da HD-tDCS na hemodinâmica cortical de pacientes com DPOC, em conformidade com as diretrizes CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (CONSORT GROUP, 2016), seguindo a configuração *cross-over*, na qual cada participante recebeu os três tipos de tratamento, considerando o tempo de washout mínimo de 7 dias. Além disso, foi desenvolvido um panorama técnico para a integração da HD-tDCS com a fNIRS, com base em uma análise de natureza teórico-prática no ambiente hospitalar.

2.2 Aspectos éticos

A seguinte investigação foi conduzida baseando-se nos princípios da Declaração de Helsinque (1964) e submetida inicialmente para avaliação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) sob número de registro 64878922.2.0000.5188 (ANEXO 1). Apenas os participantes que ofertarem consentimento e concordarem em participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE A) foram incluídos no estudo, em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) que trata das pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil e a Resolução 580/18 CNS/MS para as pesquisas executadas em instituições vinculadas ao Sistema Único de Saúde. Nesse contexto, os participantes estavam cientes quanto aos objetivos do estudo, os procedimentos que foram realizados, os potenciais riscos e benefícios aos quais estavam sujeitos, bem como esclarecidos quanto à possibilidade de desistência da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoia a pesquisa. Ademais, o protocolo implementado foi devidamente registrado na plataforma '*Clinical Trials*' e disponibilizado de forma pública, sob registro 05886647, viabilizando a verificação da conformidade à metodologia proposta. A adesão foi estritamente voluntária, isenta de quaisquer compensações econômicas ou incentivos, conferindo plena

autonomia aos participantes para decidirem sobre sua continuidade ou desistência na pesquisa.

2.3 Local da pesquisa

O estudo ocorreu no Laboratório de Envelhecimento e Neurociências (LABEN) na UFPB.

2.4 Amostra

A amostra do estudo foi feita por conveniência. A captação para o contexto ambulatorial foi conduzida através de meios informativos, como cartazes na clínica-escola de Fisioterapia da UFPB, no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e em instrumentos de mídia social, na cidade de João Pessoa – PB.

2.5 Critérios de elegibilidade

Participantes com o diagnóstico de DPOC conforme história clínica, exame físico e resultados de exames complementares. O diagnóstico foi baseado em critérios clínicos, de acordo com protocolos padronizados e recomendações estabelecidas pela GOLD (GOLD, 2023). Em particular, foi requerido o teste da espirometria, visando a estratificação do grau da doença a partir da função pulmonar.

2.5.1 Critérios de inclusão

- a) Idade superior a 18 anos;
- b) Grau de limitação de fluxo de ar de leve a severo (GOLD 1-3);
- c) Não apresentar contraindicações para HD-tDCS, tais como gravidez, implantes metálicos na cabeça, implantes cocleares e marcapasso;
- d) Ausência de doenças concomitantes do sistema nervoso central ou periférico.

2.5.2 Critérios de exclusão

- a) Não assinatura do TCLE;
- b) Faltar duas sessões consecutivas durante o tratamento;

- c) Desenvolver alguma condição incapacitante que impeça a continuação da participação no estudo.

2.6 Randomização e aleatorização

As alocações referentes à ordem de intervenção e divisão de grupos foram feitas de forma randômica, na proporção de 1:1:1, por meio do gerador online (www.random.org). Os procedimentos foram realizados por um pesquisador independente e repassados ao responsável da intervenção em envelopes opacos e lacrados. Os avaliadores não tiveram conhecimento das respectivas alocações, nem dos possíveis efeitos da intervenção aplicada.

2.7 Delineamento do estudo

O estudo foi desenvolvido em contexto ambulatorial e hospitalar, seguindo um design crossover, no qual o mesmo participante foi submetido à condição A (HD-tDCS ativa de polaridade anódica, condição B (HD-tDCS ativa de polaridade catódica) e condição C (HD-tDCS sham) em um intervalo de 3 semanas.

O participante que demonstrou interesse após as estratégias de captação, foi contatado para análise da elegibilidade e posteriormente convidado ao laboratório, onde passou pela avaliação dos desfechos clínicos e pela sessão de HD-tDCS associada à avaliação neurofisiológica. Ainda, o participante foi submetido ao protocolo por três sessões, com intervalo de uma semana entre elas, garantindo um tempo adequado de washout da corrente (Villamar et al., 2013).

Os pacientes hospitalizados foram alocados em um grupo experimental submetido à intervenção de uma sessão com HD-tDCS anódica.

2.8 Protocolos de intervenção

Os participantes foram submetidos à aplicações de HD-tDCS (tDCS 1x1- número de série: 1849010004/registro ANVISA 80969860041, acoplado ao adaptador HD-tDCS4x1-C3A- desenvolvido pela Soterix Medical Inc.) na modalidade ativa, de polaridade anódica e catódica, e simulada. Durante as sessões, o participante permaneceu confortavelmente sentado e foi realizada a marcação do alvo terapêutico considerando o Sistema Internacional 10-20 (SI 10x20). O eletrodo central, que fornece a polaridade de interesse, se localizou no CMPDE (3 cm lateral à linha média e de 2,5 cm anterior à linha binaural (Maskill et al., 1991; Lv et al., 2023) e os quatro eletrodos de retorno em um raio de 8 cm ao redor.

A estimulação teve duração de 20 minutos, com a polaridade de 3mA e rampa de acomodação de 30 segundos. As escolhas dos parâmetros se baseiam em estudos anteriores que relatam efeitos neurofisiológicos associados à intervenção (Antal et al., 2017) e segurança da intensidade adotada (Reckow et al., 2018). A corrente simulada seguiu o protocolo de forma idêntica, porém o aparelho deixa de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simularam-se as sensações da estimulação ativa, porém, pelo curto período de estimulação, que não induziram efeitos clínicos (Nitsche and Paulus, 2000).

Os indivíduos aptos ao ambiente ambulatorial foram submetidos a uma avaliação clínica por um examinador, em seguida, iniciaram-se os procedimentos para intervenção. Dois examinadores independentes, treinados nos procedimentos, realizaram a marcação do ponto de estimulação a partir do sistema 10-20, seguindo-se da colocação e montagem de uma touca única, contendo os optodos do fNIRS e eletrodos de estimulação da HD-tDCS (**Figura 3**). Após, foram repassadas as informações do procedimento e iniciou-se a avaliação hemodinâmica por 5 minutos. Seguindo com o protocolo, o examinador responsável pela intervenção seleciona a polaridade designada para aquela sessão e inicia-se os 20 minutos de estimulação, concomitante à avaliação fisiológica. Ao término dos 20 minutos, a avaliação permaneceu por mais 5 minutos, totalizando 30 minutos de procedimento.

Quando hospitalizado, o participante foi abordado após análise do seu prontuário e investigação dos critérios de elegibilidade. Após, foi feita uma breve entrevista para confirmar as informações dadas e consulta de interesse no estudo. Uma vez realizada a assinatura do TCLE, este foi submetido a 20 minutos de HD-tDCS e avaliação neurofisiológica concomitante.



Figura 4 - Touca produzida para integração fNIRS-HD-tDCS.

Fonte: Autora

2.9 Desfechos

O desfecho primário se deu pela ativação cortical através da técnica fNIRS, durante a intervenção neuromodulatória com a HD-tDCS. Os dados analisados foram a concentração de Oxy-Hb, Desoxy-Hb e tHb, captadas por variações na intensidade da luz através do crânio para o córtex cerebral.

Como desfecho secundário, foram coletadas variáveis sociodemográficas e clínicas e dados de força muscular respiratória.

2.10 Procedimentos de coleta

2.10.1. Avaliação neurofisiológica

A fNIRS é capaz de avaliar a hemodinâmica cortical de maneira minimamente invasiva, fornecendo como vantagens ser tolerante a movimentos corporais, não precisar de sedação, bastando apenas colocar a touca com os eletrodos para captação do sinal no escalpo dos pacientes e em seguida conectar o aparelho a um computador móvel para leitura e análise do sinal.

O equipamento utilizado para coleta simultânea dos dados cerebrais dos participantes é composto por 16 optodos, sendo 8 fontes e 8 detectores de luz infravermelha (NIRSport, NIRx, Alemanha). A absorção de luz pelo cromóforo de hemoglobina oxigenada ou desoxigenada é estimada em dois comprimentos de onda (760nm e 850nm), com uma taxa de amostragem de 3.91 Hz.

2.10.1.1 Montagem e touca do fNIRS

Para os participantes que compareceram ao ambulatório, foi realizada a avaliação hemodinâmica na região do CMPDE, para isso, foi utilizada uma touca de material flexível e elástico, que garante um bom ajuste e com a colocação de eletrodos com separações de 3 cm entre cada fonte e detector que formam um canal. Além disso, para garantir a precisão das medições, a posição dos optodos foi confirmada por meio da marcação do ponto CZ do SI 10x20.

A configuração de ambas as montagens foi feita com o NIRSite 2021.4, o qual é um software que utiliza modelos de cabeça e permite que se possa selecionar manualmente as

localizações das fontes e detectores que serão usados, seguindo a orientação do SI 10x20. Dessa maneira, as coordenadas dos optodos foram importadas para o NIRStar 15.3, programa responsável pela aquisição dos dados.

2.10.1.2 Aquisição do sinal e protocolo

Após a montagem da touca e do dispositivo de HD-tDCS, o paciente permaneceu em um ambiente controlado em termos de luminosidade e ruídos, com orientações para evitar movimentos excessivos da cabeça. O protocolo incluiu a avaliação da atividade cerebral relacionada à tarefa de apneia, utilizando o design em bloco para avaliar a função cortical (Chen et al., 2020).

2.10.1.3 Processamento dos dados

Para a análise de dados, será utilizado o software Satori, que proporciona informações de distribuição topográfica, e análise de fonte das atividades. Os mapas de ativação foram baseados na utilização de um modelo estatístico considerando os períodos de estimulação do paradigma e a resposta hemodinâmica esperada em cada condição. Foram comparadas as ativações associadas às mudanças de concentração da OxyHb, DesoxyHb e tHb durante a execução em duo em relação à tarefa empregada. Os dados passaram por pré-processamento com o objetivo de isolar ou remover sinais de confusão, seguido pela análise utilizando um Modelo Linear Geral (GLM) para identificar mudanças significativas nas concentrações de hemoglobina (Oxy-Hb; Desoxy-Hb; tHb) durante os períodos de tarefa em comparação com os períodos de repouso. Os valores beta em nível individual foram exportados para o software RStudio para a análise dos canais ativados em nível de grupo ($p < 0,05$).

2.10.2 Avaliação clínica

Os participantes responderam um questionário sociodemográfico e clínico na linha de base para caracterização da amostra. Além disso, foram considerados também como desfechos secundários a Escala de Dispneia MRC modificada (ANEXO 2), que avalia o grau de dispneia em atividades de vida diária (Bestall et al., 1999), o Teste de avaliação da DPOC (ANEXO 3) (Silva et al., 2013) e os sinais vitais antes e depois de cada intervenção, durante as três sessões.

Ademais, foi realizada a avaliação da função pulmonar a partir da espirometria, conforme definido pelos critérios estabelecidos pela American Thoracic Society (ATS) (Graham et al., 2019). Todos os participantes foram submetidos a um mínimo de três manobras de avaliação da função pulmonar, conduzidas enquanto os participantes estiverem sentados, utilizando um clipe nasal e uma peça bucal acoplada. Os participantes foram instruídos a realizar uma inspiração máxima, que alcance a capacidade pulmonar total, seguida de uma expiração forçada máxima e contínua com duração de pelo menos seis segundos, até atingirem o volume residual (VR). Durante essas manobras, foram registrados os seguintes parâmetros: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), relação VEF1/CVF, e pico de fluxo expiratório.

Para avaliação da força muscular respiratória foi utilizada a manovacomетria, capaz de mensurar a Pressão inspiratória máxima (PiMáx) e Pressão expiratória máxima (PeMáx). Para tal, é encaixada uma peça bucal na extremidade proximal do manovacômetro e solicitados esforços expiratórios e inspiratórios (Neder et al., 1999). O indivíduo adota a posição sentada e tem o nariz ocluído por um clipe nasal, sendo realizado três manobras e anotado o dado de maior pressão alcançada no primeiro segundo (Neder et al., 1999).

2.11 Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas para resumir as variáveis de linha de base. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk, que indicou que os dados não seguiam uma distribuição normal. Consequentemente, o teste não paramétrico de Friedman foi utilizado para avaliar as diferenças entre as condições. Quando efeitos significativos foram detectados, comparações pareadas foram realizadas utilizando a correção de Bonferroni para controlar o erro do tipo I devido a múltiplos testes. Todas as análises estatísticas foram conduzidas no RStudio (versão 4.4.1) e nos pacotes R associados, considerando-se um nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes.

Capítulo III: Resultados

Os resultados desta dissertação são apresentados na forma de dois artigos:

Artigo 1: A Technical Framework for integrating HD-tDCS with fNIRS in COPD Hospitalized Patients

Artigo 2: Hemodynamic Changes Induced by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease: An exploratory fNIRS Study

3.1 Artigo 1: A Technical Framework for integrating HD-tDCS with fNIRS in COPD Hospitalized Patients

Este artigo foi submetido ao Periódico "*Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*" (JCR: 3.2)

Abstract

Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) is an accessible neuroimaging technique, well-suited for hospital settings, that enables the measurement of cerebral hemodynamics through changes in oxyhemoglobin (Oxy-Hb) and deoxyhemoglobin (Desoxy-Hb) concentrations. Recent studies suggest that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with cerebrovascular abnormalities and impaired brain activity, leading to cognitive dysfunction and altered neural processing. Transcranial direct current stimulation (tDCS), particularly in its High-Definition (HD) modality, has emerged as a promising non-invasive neuromodulation approach that may alleviate these brain dysfunctions. However, integrating HD-tDCS with neuroimaging techniques in hospitalized COPD patients remains technically challenging. This study outlines a technical framework for integrating HD-tDCS with fNIRS in patients with COPD under ventilatory support, focusing on the methodological challenges encountered, such as device setup, environmental considerations, and patient safety. 30 hospitalized patients with COPD anodal HD-tDCS while undergoing fNIRS monitoring. We report the feasibility of concurrent neuromodulation and neuroimaging in this population and offer practical guidelines to optimize data acquisition. The results highlight the importance of precise cap placement, environmental control, and monitoring of hemodynamic stability to ensure data integrity. Our findings suggest that the integration of HD-tDCS and fNIRS could provide novel insights into the neural mechanisms underlying respiratory dysfunction in COPD and pave the way for personalized neuromodulation treatments.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation; Neurovascular Coupling.

Introduction

Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) is a low-cost technique, less susceptible to movement artifacts and that can be acquired in adapted environments. fNIRS measurements rely on the premise that alterations in neural activity coincide with variations in blood oxygenation, brain volume, and blood flow. Consequently, the absorption of near-infrared light by these blood chromophores, namely oxyhemoglobin (Oxy-Hb) and deoxyhemoglobin (Desoxy-Hb), permits the recording of relative changes in their concentrations. This, in turn, facilitates the indirect monitoring of local neural activity (Chen et al., 2020).

Recent findings have associated respiratory diseases, in particular, chronic pulmonary obstructive disease (COPD), with specific neurological features, including intrinsic brain activity alterations (Wang et al., 2018), structural changes (Wang et al., 2023), impaired cerebrovascular reactivity (Hlavati et al., 2019), cognitive impairment (Torres-Sánchez et al., 2015) and electrophysiologic abnormalities (Wang et al., 2019). The systemic pathophysiology of COPD highlights its categorization among circulatory disorders affecting cerebral hemodynamics, attributed to the consequences of impaired pulmonary ventilation—specifically, arterial hypoxemia and hypercapnia (Kolyelikova, 2018), besides the presence of pulmonary, inflammatory and vascular aetiologies for brain changes (Spilling et al., 2021).

NIRS findings in this population have shown that cortical oxygenation is impaired in hypoxemic patients, with hemodynamic alterations reflected by a decrease in Oxy-Hb concentration and an increase in Desoxy-Hb (Higashimoto et al., 2015). In general, when neural activity and associated metabolism increase, cerebral vessels dilate to enhance regional oxygen availability. However, in COPD patients, linked to abnormalities in gas exchange and hyperinflation, hypercapnia leads to cerebral vasoconstriction (Miles et al., 2021).

In this scenario, as a tool capable of interfering with impaired vascular dynamics, emerges the non-invasive brain stimulation techniques (NIBS), such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and its optimized montage, High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS), known for its ability to enhance focal precision, demonstrating the ability to promote various biological effects, including the modulation of neurotransmitter levels, regulation of inflammatory processes (Woods et al., 2016) and hemodynamic changes (Kim et al., 2022; Muthalib et al., 2018). In recent years, there has been an exploration of their potential to facilitate respiratory functional recovery (Lv et al., 2023), providing a prospect of influencing

diaphragmatic motor-evoked potentials (Lv et al., 2023). While tDCS modalities are not commonly used as adjuvant treatments for respiratory diseases, considering the clinical importance of the disease and the lack of treatment options, it is of great significance to further explore the therapeutic potential of these neuromodulation strategies in addressing its symptoms.

On this basis, structural and functional neuroimaging studies might be critical tools to guide and establish the use of NIBS in clinical practice. In addition to identifying baseline abnormalities, neuroimaging investigations during the stimulation can be potentially used to quantify local network properties neural, besides processing and timing of spontaneous or task-related neuronal activity (Bergmann et al., 2016). However, patients confined to hospital settings or in need of ventilatory support would be deprived of such analyses due to the technical particularities involved, especially in integrating NIBS devices with these techniques, which complicates the expansion of the technique to this environment.

The use of fNIRS among neuroimaging techniques appears to facilitate dynamic brain assessment and has been employed as a tool to monitor brain activity during NIBS in recent years. However, one of the main challenges with tDCS-fNIRS integration lies in the technical setup of the equipment (Patel et al., 2020). Additionally, the feasibility and potential of measuring neuro-hemodynamic activity during tDCS in patients with respiratory disorders, both in outpatient and hospital settings, remains to be explored, particularly given the novelty of managing chronic respiratory symptoms using this tool. Here, we introduce a technical framework for integrating HD-tDCS with fNIRS as a neuroimaging method in patients with chronic respiratory disease who are using ventilatory support (invasive and non-invasive) in hospital settings. We share our experience in data acquisition and emphasize key strategies for future studies. Considering the methodological challenges encountered in conceiving this study, we highlight (1) difficulties in adapting the environment to facilitate data acquisition; (2) challenges associated with managing the cap due to the numerous devices present in hospitalized patients; and (3) the potential impact of ventilation support on data integrity.

Methods

Hospitalized patients with COPD included in the study were allocated to receive active HD-tDCS intervention simultaneously with the acquisition of cerebral hemodynamic data

using fNIRS. This study was approved by the Research Ethics Committee of the National Health Service and conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

30 patients were recruited, over 18 years old, diagnosed with COPD according to the criteria established by GOLD (Augusti et al., 2023), and did not have contraindications for HD-tDCS, such as pregnancy, metallic implants in the head, cochlear implants, and pacemakers. Patients with concomitant diseases of the central or peripheral nervous system were excluded. Patients were also excluded if they did not sign the informed consent form or developed any clinical condition that prevented them from completing the stimulation session. Participants were randomly assigned to groups in a 1:1:1 ratio to receive a session of anodal HD-tDCS, cathodal HD-tDCS, or sham stimulation. Randomization was conducted using a web-based system (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>), using computer-generated random numbers, stratified by groups.

Experimentation

HD-tDCS

For the assembly of HD-tDCS, the central electrode was positioned over the left primary diaphragmatic motor cortex, located 4 cm lateral to the midline and 1 cm anterior to the binaural line (Maskill et al., 1991), with reference electrodes spaced at a radius of 7.5 cm from the central electrode. An electrical current of 3 mA with a 30-second ramp-up was maintained for 15 minutes of stimulation.

fNIRS

An fNIRS device (NIRSports, NIRx, USA) was used to measure real-time changes in the concentrations of Oxy-Hb and Desoxy-Hb by detecting variations in the absorption of infrared light in brain tissues. The fNIRS system utilized two wavelengths, 760 and 850 nm. The optodes were positioned according to a prefrontal montage using a 10–10 EEG cap system (Headband), with 8 sources and 7 detectors, resulting in 21 long-distance channels and a short channel. For data acquisition, NIRStar 15.3 software (NIRx Medical Technologies, Germany) was used to record raw data and provide signal quality feedback for the measurement channels. If channels with poor signal quality were observed, the optodes were adjusted on the cap so that data collection was only initiated when all channels demonstrated good signal quality after calibration. During the examination, individuals were lying or sitting comfortably in the hospital bed, and they were

instructed not to move their head during the data collection period. After 10 minutes of HD-tDCS, in the final 5 minutes of neurostimulation, a finger tapping (FT) protocol was used, consisting of 5 task and rest blocks, each lasting 30 seconds.

Data Analysis

For the fNIRS data analysis, SATORI® software (NIRx Medical Technologies, USA) was used. After data preprocessing and filtering, concentrations of oxy-Hb and desoxy-Hb were calculated for each channel according to the Modified Beer-Lambert Law. This allowed the transformation of raw light signals into hemoglobin concentration measurements. Activation maps were generated based on a statistical model considering stimulation periods of the paradigm and the expected hemodynamic response under each condition. Activations associated with changes in Oxy-Hb and Deoxy-Hb concentrations during task execution were compared to those during rest periods before and after the stimulation period.

Results

Suggested protocol

As the initial step of the experiment, it is recommended to meticulously define the inclusion criteria to prioritize patient safety. An essential aspect involves a thorough examination of medical reports to assess the patient's medical history, encompassing comorbidities that could potentially impact current flow and optical signals. Ensuring hemodynamic stability is crucial, particularly in cases involving ventilatory invasive support. We advise against proceeding with the session if the patient exhibits a respiratory frequency exceeding 30 breaths per minute, arterial saturation below 90%, systolic blood pressure exceeding 180 mm Hg or falling below 90 mm Hg, paradoxical breathing, or tachycardia surpassing 140 beats per minute (Andrade et al., 2022).

In this sense, it is necessary to address all patient pharmacological intakes as a crucial step in the experimental protocol. Drugs have been identified as having effects on cerebral blood flow (CBF) and cerebral autoregulation (Haase et al., 2005; Pieniążek et al., 2001). Special attention is required for patients undergoing vasoactive drugs due to their unique pharmacodynamics and effects on cerebral oxygenation (Thorup et al., 2020). Therefore, the analyses should carefully consider the use of such medications.

The level of consciousness is a crucial factor to address in hospitalized settings. Disorders of consciousness are common in this context (Amorim et al., 2015) and may impact alertness, awareness, and attention over time, potentially influencing the selection of the brain mapping protocol. Furthermore, the placement of the device may be affected by the inability to respond to commands. In such instances, researchers should make cap adjustments to proceed with the protocol while still adhering to the 10–20 international system of EEG electrode placement. We recommend utilizing the Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale et al., 2014) and adopting a cutoff of ≤ 8 to proceed with the protocol. Sedated individuals may also be included if the level of sedation allows for an appropriate level of alertness, which can be assessed using the RASS scale (Ely et al., 2003), aiming for a score of 0.

To regulate environmental variables, experiments may be carried out in a dimly lit room to diminish sensitivity to ambient light, as suggested by Orihuela-Espina et al. (2010). If such conditions are impractical within hospital facilities, mitigation of ambient light can be accomplished by employing a dark cap over the device to obstruct external lights.

Set up and acquisition

Certain operational issues can be addressed during data acquisition to enhance the signal-to-noise ratio. Environmental factors, adjustments with ventilatory support and the HD-tDCS device, and physiological systemic artifacts are the primary challenges to be managed in this population.

Environmental preparation constitutes a crucial step in enhancing signal quality. Specifically, issues such as excessive lighting, uncomfortable temperatures, and suboptimal patient positioning can adversely affect the quality of experiments. Additionally, the physiological response linked to the clinical manifestation of the prior health condition may induce systemic artifacts, including increased variability in cardiac and respiratory rhythms and systolic/diastolic pressure. While complete elimination of these issues may be challenging, significant mitigation can be accomplished through systematic and appropriate actions.

The patient's mobility level must be assessed, and the cap placement should be based on their comfort. This is crucial to ensuring patient safety, which is always the top priority. Ideally, the patient should be seated in a comfortable chair during the procedure. If this is not feasible, the

researcher should make adjustments with the patient lying down. Due to the challenges associated with montage setup in lying patients, prefrontal montages are more easily established (Figure 1A). However, depending on the research question, if the prefrontal cortex is not the primary target region, pre-adjusted handmade caps can be employed to encompass another brain area (Figure 1B and 2).

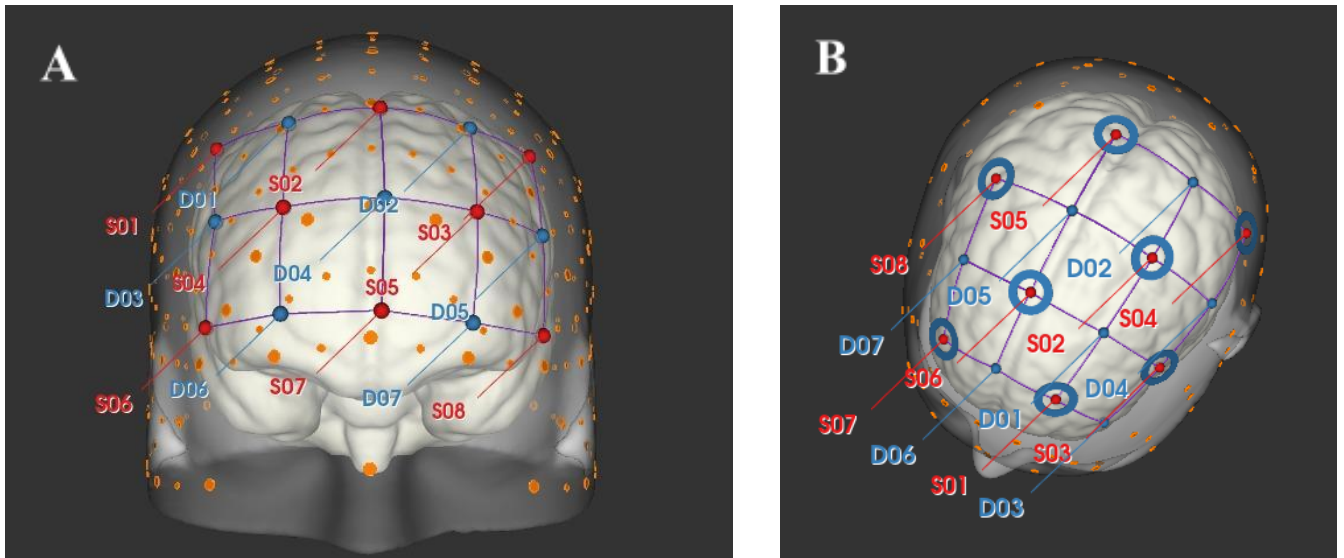


Figure 1 - fNIRS topographic layout (source in red and detector in blue) in the prefrontal montage (A) and lateral montage (B)

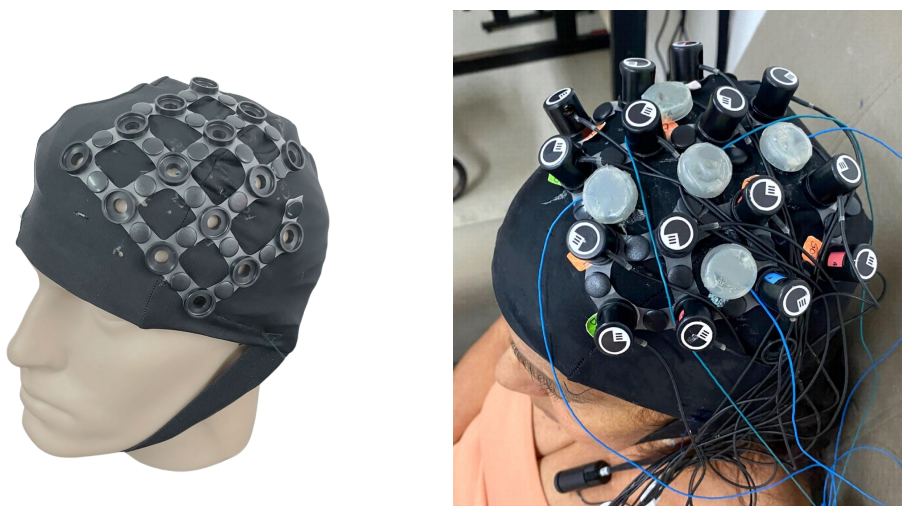


Figure 2 - An integrated fNIRS/HD-tDCS cap for diaphragmatic motor cortex stimulation and adjacent neurophysiological assessment.

Task protocol and data analysis

When designing a study, the choice of protocol should depend on the patient's capacity to perform a task. Awake patients with a preserved cognitive state are likely to be able to execute tasks for experiments. In such cases, various tasks can be implemented to assess brain states. Cognitive tasks have been shown to evoke CBF (Haase et al., 2005) and could represent an interesting approach. A specific method to assess hemodynamic activity in COPD patients involves the implementation of a breath-holding task (Hlavati et al., 2019; Zavoreo & Demarin, 2004). This task can also be integrated into a block design in the analysis of fNIRS data.

If the patient is unable to comprehend commands, brain mapping based on the General Linear Model in task design becomes unfeasible. Consequently, analytical methods centered on resting-state fNIRS data emerge as potential alternatives. Among these, we highlight two approaches: functional connectivity (FC) analysis and fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) analysis.

To ensure the quality of data, band-pass frequency filtering is an essential preprocessing step to minimize the impact of systemic low-frequency artifacts (e.g., trends) and high-frequency artifacts (e.g., cardiac cycles). The choice of cut-off frequencies depends on the temporal characteristics of the stimuli used in the experiment.

We conducted a cognitive task, using a block design for analysis. The NIRS data were pre-processed to minimize potential artifacts, filtered between 0.001 and 0.1 Hz. Following that, the data was submitted to the GLM, generating an activation map of the evaluated areas during the task, which was performed concurrently with anodal HD-tDCS (Figure 3).

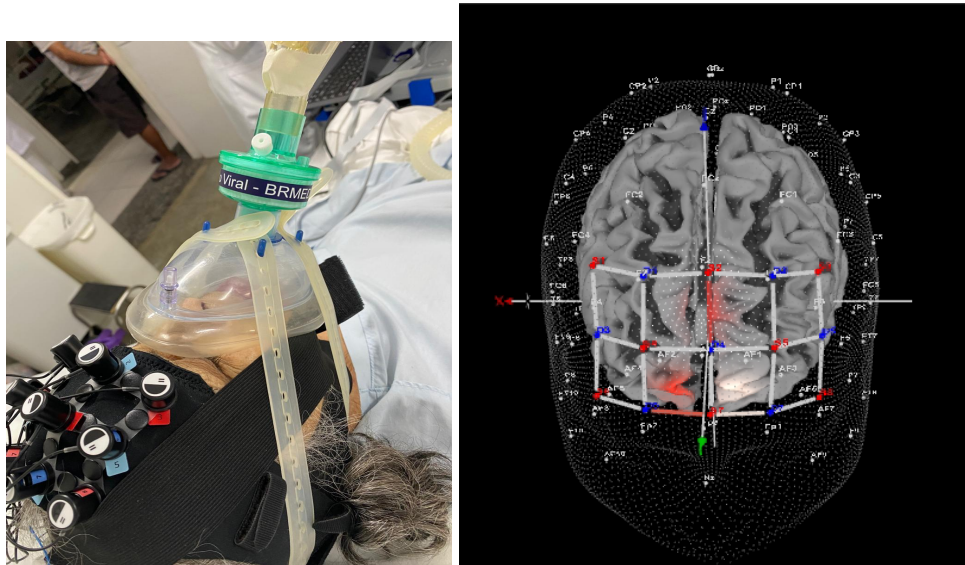


Figure 3 - (A) COPD patient on non-invasive ventilatory support via facial mask performing a finger-tapping task during anodal HD-tDCS applied to the diaphragmatic cortex. (B) Activation map: Red indicates increased OxyHb, while white represents total Hb. No increase in DesoxyHb was observed.

Discussion

The integration of HD-tDCS and fNIRS combines the potential of both techniques to elucidate the neural mechanisms underlying respiratory dysfunction in this specific population and strengthen the theoretical basis of neuromodulation potential to attenuate its symptoms. Considering that the stimulation target in respiratory diseases is not yet fully understood, the use of NIRS-tDCS integration can provide a cause-and-effect link in neuroanatomical detail and monitor the various cerebral hemodynamic changes with the therapeutic effect. This can help establish personalized treatment in future research.

Early investigations combining tDCS with neuroimaging techniques were primarily limited to sequential recording, providing a pathway to delve into the neural mechanisms underlying its offline effects (Ekhtiari et al., 2022). Conversely, concurrent montages allow researchers to target specific brain regions while directly monitoring the ongoing brain state (Esmaeilpour et al., 2020), which may be advantageous in improving stimulation's accuracy

and targeting (Yen et al., 2023), particularly to explore the therapeutic potential of the tool in a potentially new population.

However, online protocols pose several technical challenges, particularly when dealing with complex equipment such as fMRI (Esmaeilpour et al., 2020). In contrast, fNIRS presents an alternative to address technical issues related to magnetic artifacts and mobility, offering a portable system (Nieuwhof et al., 2016), resistant to artifacts and enabling task performance (Patel et al., 2020). For hospital settings, these factors meet the needs of a population often confined to bed and requiring a variety of devices. Considering that HD-tDCS is gaining ground in uncontrolled environments (Wang et al., 2023; Andrade et al., 2022), the use of a neuroimaging instrument such as fNIRS in naturalistic environments represents a step forward in transitioning conventional neurophysiological studies, typically conducted in laboratory settings.

Although the use of fNIRS to monitor neuromodulation techniques is still limited, several lines of evidence have shown that fNIRS has the potential to monitor cerebral hemodynamic changes and cerebral autoregulation in a subacute scenario (Chen et al., 2020). In clinical diseases, only a limited number of conditions have been assessed in the studies, with specific montage configurations and analysis restricted to the neurovascular coupling model (Patel et al., 2020). Patients hospitalized with traumatic brain injury and stroke have benefited from the use of this technique for cerebrovascular reactivity analysis, a measure of CBF changes in response to stimuli, which is related to vascular injury (Su et al., 2018; Amyot et al., 2020; Kasner & Roberts, 2004).

Conclusion

In conclusion, we suggest combining neuroimaging, neurophysiology, and clinical measures relevant to neural circuits involved in respiration to better predict and monitor outcomes in studies applied to populations with respiratory dysfunctions. First, a meticulous evaluation must be performed to ensure patient safety. Second, a proper setup and acquisition protocol must align with the neurophysiological outcomes associated with the respiratory properties being assessed. Finally, the analysis protocol should account for the patient's

baseline conditions to provide greater accuracy in the integration of tDCS-fNIRS in respiratory diseases, especially in COPD.

References

- Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., ... & Vogelmeier, C. F. (2023). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(7), 819-837.
- Amorim, R. L. O. D., Nagumo, M. M., Paiva, W. S., Andrade, A. F. D., & Teixeira, M. J. (2016). Current clinical approach to patients with disorders of consciousness. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(4), 377-384.
- Amyot, F., Kenney, K., Spessert, E., Moore, C., Haber, M., Silverman, E., ... & Diaz-Arrastia, R. (2020). Assessment of cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury with fMRI and fNIRS. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102086.
- Andrade, S. M., de Araújo Silvestre, M. C., de França, E. É. T., Queiroz, M. H. B. S., de Jesus Santana, K., Madruga, M. L. L. H., ... & Bikson, M. (2022). Efficacy and safety of HD-tDCS and respiratory rehabilitation for critically ill patients with COVID-19 The HD-RECOVERY randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 15(3), 780-788.
- Chen, W. L., Wagner, J., Heugel, N., Sugar, J., Lee, Y. W., Conant, L., ... & Whelan, H. T. (2020). Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions. *Frontiers in neuroscience*, 14, 724.
- Ekhtiari, H., Ghobadi-Azbari, P., Thielscher, A., Antal, A., Li, L. M., Shereen, A. D., ... & Bikson, M. (2022). A checklist for assessing the methodological quality of concurrent tES-fMRI studies (ContES checklist): a consensus study and statement. *Nature protocols*, 17(3), 596-617.
- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., ... & Bernard, G. R. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 289(22), 2983-2991.

- Esmaeilpour, Z., Shereen, A. D., Ghobadi-Azbari, P., Datta, A., Woods, A. J., Ironside, M., ... & Ekhtiari, H. (2020). Methodology for tDCS integration with fMRI. *Human brain mapping*, 41(7), 1950-1967.
- Higashimoto, Y., Honda, N., Yamagata, T., Sano, A., Nishiyama, O., Sano, H., ... & Tohda, Y. (2015). Exertional dyspnoea and cortical oxygenation in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 46(6), 1615-1624.
- Hlavati, M., Buljan, K., Tomić, S., Horvat, M., & Butković-Soldo, S. (2019). Impaired cerebrovascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurologica Belgica*, 119(4), 567-575.
- Kenney, K., Amyot, F., Haber, M., Pronger, A., Bogoslovsky, T., Moore, C., & Diaz-Arrastia, R. (2016). Cerebral vascular injury in traumatic brain injury. *Experimental neurology*, 275, 353-366.
- Kim, H., Kim, J., Lee, G., Lee, J., & Kim, Y. H. (2022). Task-related hemodynamic changes induced by high-definition transcranial direct current stimulation in chronic stroke patients: an uncontrolled pilot fNIRS study. *Brain Sciences*, 12(4), 453.
- Lv, L., Cheng, X., Yang, J., Chen, X., & Ni, J. (2023). Novel role for non-invasive neuromodulation techniques in central respiratory dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1226660.
- Maskill, D., Murphy, K., Mier, A., Owen, M., & Guz, A. (1991). Motor cortical representation of the diaphragm in man. *The Journal of physiology*, 443(1), 105-121.
- Miles, M., Rodrigues, A., Tajali, S., Xiong, Y., Orchanian-Cheff, A., Reid, W. D., & Rozenberg, D. (2021). Muscle and cerebral oxygenation during cycling in chronic obstructive pulmonary disease: A scoping review. *Chronic Respiratory Disease*, 18, 1479973121993494.
- Muthalib, M., Besson, P., Rothwell, J., & Perrey, S. (2018). Focal hemodynamic responses in the stimulated hemisphere during high-definition transcranial direct current stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 348-354.

Nieuwhof, F., Reelick, M. F., Maidan, I., Mirelman, A., Hausdorff, J. M., Olde Rikkert, M. G., ... & Claassen, J. A. (2016). Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device. *Pilot and feasibility studies*, 2, 1-11.

Orihuela-Espina, F., Leff, D. R., James, D. R., Darzi, A. W., & Yang, G. Z. (2010). Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation. *Physics in Medicine & Biology*, 55(13), 3701.

Patel, R., Dawidziuk, A., Darzi, A., Singh, H., & Leff, D. R. (2020). Systematic review of combined functional near-infrared spectroscopy and transcranial direct-current stimulation studies. *Neurophotonics*, 7(2), 020901-020901.

Spilling, C. A., Bajaj, M. P. K., Burrage, D. R., Ruickbie, S., Thai, N. J., Baker, E. H., ... & Dodd, J. W. (2019). Contributions of cardiovascular risk and smoking to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-related changes in brain structure and function. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1855-1866.

Teasdale, G., Maas, A., Lecky, F., Manley, G., Stocchetti, N., & Murray, G. (2014). The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*, 13(8), 844-854.

Thorup, L., Koch, K. U., Upton, R. N., Østergaard, L., & Rasmussen, M. (2020). Effects of vasopressors on cerebral circulation and oxygenation: a narrative review of pharmacodynamics in health and traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(1), 18-28.

Torres-Sánchez, I., Rodríguez-Alzueta, E., Cabrera-Martos, I., López-Torres, I., Moreno-Ramírez, M. P., & Valenza, M. C. (2015). Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41, 182-190.

Wang, W., Li, H., Peng, D., Luo, J., Xin, H., Yu, H., & Yu, J. (2018). Abnormal intrinsic brain activities in stable patients with COPD: a resting-state functional MRI study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2763-2772.

Wang, Y., Liu, N., & Zhang, Z. (2019). Respiratory electrophysiologic studies in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*, 98(1), e13993.

Wang, M., Wang, Y., Wang, Z., & Ren, Q. (2023). The Abnormal Alternations of Brain Imaging in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, (Preprint), 1-19.

Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ... & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031-1048.

Yen, C., Lin, C. L., & Chiang, M. C. (2023). Exploring the frontiers of neuroimaging: a review of recent advances in understanding brain functioning and disorders. *Life*, 13(7), 1472.

Zavoreo, I., & Demarin, V. (2004). Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clinica Croatica*, 43(1), 15-19.

3.2 Artigo 2: Hemodynamic Changes Induced by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease: An exploratory fNIRS Study

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with neurophysiological and cerebrovascular changes, including dysfunction in the corticospinal diaphragmatic pathways. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) has emerged as a promising tool for modulating cortical excitability, potentially benefiting patients with COPD. This exploratory study investigates the hemodynamic changes induced by anodal, cathodal, and sham HD-tDCS over the left diaphragm motor cortex (DPMC) in COPD patients, using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). Twenty patients (GOLD stages 1–3) participated in a double-blinded, cross-over trial. Hemodynamic responses (oxy-Hb, desoxy-Hb, and total Hb) were measured during a breath-holding task. Results showed significant changes in desoxy-Hb and total Hb in the posterior region, with cathodal stimulation increasing desoxy-Hb compared to anodal, and total Hb compared to sham. However, no significant clinical changes were observed in respiratory muscle strength. These findings suggest that HD-tDCS may influence cortical hemodynamics in COPD, offering insights into neurostimulation's potential role in respiratory disorders.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation; Neurovascular Coupling.

Introduction

Chronic respiratory diseases are among the leading causes of mortality and morbidity worldwide (Momtazmanesh et al., 2023). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in particular, is characterized by lung damage and altered aging processes (Augusti et al., 2023), involving pathophysiological factors such as increased airway resistance and destruction of lung parenchyma, which culminate in airflow obstruction and are associated with chronic inflammation (Tamondong-Lachica et al., 2023).

At the neurophysiological level, the scientific literature highlights changes in cortical

excitability associated with diaphragmatic control in conditions that increase respiratory load (Laghi et al., 2014; Hopkinson et al., 2004), as well as dysfunction in the corticospinal motor pathway during acute exacerbations in COPD patients with or without respiratory failure (Wang et al., 2019). In terms of cortical hemodynamics, COPD patients appear to exhibit altered cerebrovascular behavior (Hlavati et al., 2019; Correa et al., 2024). Although the modulation of neuroplasticity has not been extensively explored as a treatment approach for COPD, considering that corticospinal pathway dysfunction could be a factor for the development of diaphragmatic dysfunction in COPD patients (Elnemr et al., 2019), investigating the therapeutic and neurophysiological potential of tools capable of influencing the central diaphragmatic neural pathway appears promising.

In this context, transcranial direct current stimulation (tDCS) emerges as a non-invasive brain stimulation technique capable of modulating cortical excitability, either increasing or decreasing it, depending on the polarity of the induced electric field (Nitsche & Paulus, 2002). Notably, Azabou et al. (2013) conducted an experiment on healthy individuals, demonstrating that active tDCS (anodal and cathodal) could reduce the excitability of corticospinal diaphragmatic pathways. Additionally, the therapeutic potential of High-definition tDCS (HD-tDCS) has been explored in improving respiratory outcomes in COVID-19 patients hospitalized following the use of anodal current (Andrade et al., 2022). With a more focused approach, HD-tDCS appears to be an alternative capable of generating a more localized electric field and producing more lasting effects (Solomons & Shanmugasundaram, 2020). Moreover, HD-tDCS has shown potential in modulating cortical excitability and hemodynamics (Trofimov et al., 2022; Kim et al., 2022; Besson et al., 2019; Lu et al., 2020).

To enhance the understanding of neuronal mechanisms, neuroimaging has proven to be a valuable methodological approach for addressing critical questions regarding the functional mechanisms of neuromodulation (Esmailpour et al., 2019; Patel et al., 2020). Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a non-invasive optical imaging technique that visualizes cortical activity by quantifying the concentrations of oxyhemoglobin (OxyHb) and deoxyhemoglobin (DesoxyHb) using continuous-wave light (650–950 nm) emitted through the skull into the brain (Nieuwhef et al., 2016). fNIRS emerges as a valuable tool for monitoring cerebral oxygenation, blood volume, and neurovascular responses (Strangman et al., 2002), as well as a potential instrument for evaluating cortical changes related to tDCS (Dutta et al., 2015).

In this study, we aimed to collect exploratory evidence on hemodynamic changes and cortical activation in COPD patients by applying high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) using a 4×1 ring electrode configuration targeting the diaphragm motor cortex. We employed functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to assess local cortical excitability and variations in OxyHb, DesoxyHb, and total hemoglobin (tHb) concentrations during a breath-holding task in COPD patients undergoing the HD-tDCS intervention.

Methods

Study Design

An exploratory, cross-over, double-blinded study was performed (clinicaltrials.gov number: 05886647). Ethical approval was given by the Federal University of Paraiba Research Ethics Committee. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and its guidelines for Good Clinical Practice. Participants signed an informed consent form to participate. Patients' evaluations and treatments were performed by a different investigator.

Participants

Twenty patients with COPD were recruited for the study. The inclusion criteria required a diagnosis of COPD based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (Augusti et al., 2023), disease severity between stages 1 and 3, and age above 18 years. Exclusion criteria included unstable medical conditions, concomitant neurological conditions, or any contraindications for HD-tDCS use, such as pregnancy, metallic implants in the head, cochlear implants, and pacemakers.

Intervention

Participants received active (anodal and cathodal polarity) and sham HD-tDCS applications (tDCS 1x1 - serial number: 1849010004/ANVISA registration 80969860041, coupled with the HD-tDCS4x1-C3A adapter developed by Soterix Medical Inc.). During the sessions, participants remained comfortably seated with the cap containing an integrated HD-tDCS-NIRS device (Figure 1).



Figure 1 - Demonstration of the HD-tDCS-fNIRS cap adjustment

The central electrode, providing the polarity of interest, was placed on the left diaphragm primary motor cortex (DMPC) (3 cm lateral to the midline and 2.5 cm anterior to the binaural line) (Maskill et al., 1991; Lv et al., 2023), and the four return electrodes were positioned within an 8 cm radius around it, following the International 10-20 System (SI 10x20).

Stimulation lasted for 20 minutes, with a current of 3mA and an accommodation ramp of 30 seconds. The parameter choices were based on previous studies reporting neurophysiological effects associated with the intervention (Antal et al., 2017) and the safety of the adopted intensity (Reckow et al., 2018). The sham current followed the protocol identically, but the device stopped emitting current after 30 seconds of stimulation onset. This approach simulated the sensations of active stimulation without inducing clinical effects due to the short stimulation period (Nitsche and Paulus, 2000).

After the initial clinical evaluation, participants underwent hemodynamic assessment for 5 minutes, followed by that, the examiner responsible for the intervention then selected the designated polarity for that session and initiated 20 minutes of stimulation, concomitant with physiological assessment. After 10 minutes, the task protocol began, consisting of 10 cycles (one cycle: 10 seconds of breath holding followed by 30 seconds of rest). Following the task period, the participant continued receiving stimulation until the end of the 20-minute session. After the stimulation, evaluation continued for another 5 minutes, totaling 30 minutes of the procedure, as shown in Figure 2. Each patient underwent three sessions, with a one-week washout interval between them, receiving all three types of stimulation across the intervention period. The order of the sessions was determined randomly, following a randomized sequence.

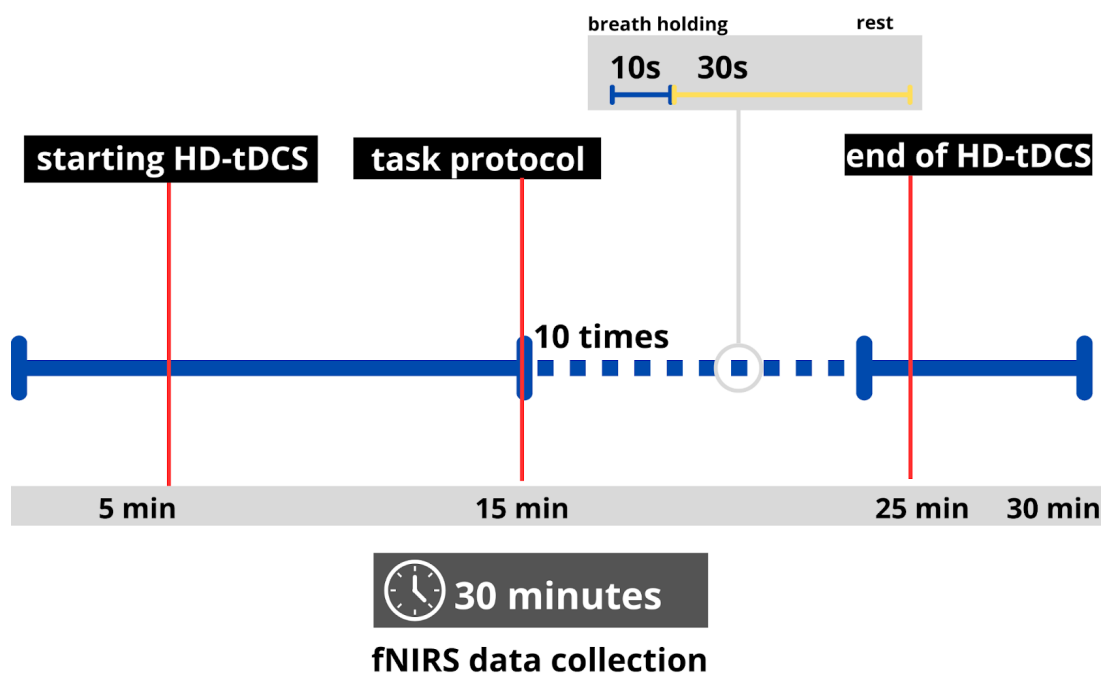


Figure 2 - fNIRS data collection protocol

Outcome measures

The primary outcome was the measurement of cerebral hemodynamics. Secondary outcomes included inspiratory muscle strength and HD-tDCS tolerability. Participants were also evaluated at baseline for pulmonary function, dyspnea, quality of life, and additional clinical characteristics.

fNIRS data acquisition and analysis

The equipment used for simultaneous data collection of participants' brain activity consists of 16 optodes, comprising 8 sources and 8 detectors of near-infrared light (NIRSport, NIRx, Germany). Light absorption by oxygenated or deoxygenated hemoglobin chromophores is estimated at two wavelengths (760nm and 850nm), with a sampling rate of 3.91 Hz. For hemodynamic assessment in the DMPC region, a flexible and elastic cap was used to ensure a proper fit, with electrodes placed 3 cm apart between each source and detector, forming a channel. Furthermore, to ensure measurement accuracy, optode positions were confirmed by marking the CZ point of the 10-20 system. The setup configuration was managed with NIRSite 2021.4, and optode coordinates were imported into NIRStar 15.3, the program responsible for data acquisition.

Signal Acquisition and Protocol

After placing the cap and HD-tDCS device, patients remained in a controlled environment with controlled lighting and minimal noise, instructed to avoid excessive head movements. The protocol included assessing task-related brain activity using a block design to evaluate cortical function (Chen et al., 2020).

Data Processing

For data analysis, Satori software was used to preprocess the data by isolating or removing confounding signals, followed by applying a General Linear Model (GLM) to identify significant changes in oxy-Hb and desoxy-Hb concentrations between task and resting periods. Additionally, tHb concentrations were analyzed as a proxy for cerebral blood flow (CBF). Beta values were calculated at the individual level, and data from each channel were subsequently grouped into three regions of interest (ROIs): anterior, medial and posterior, as illustrated in Figure 3. The processed data were then exported to *RStudio* for group-level analysis of activated channels ($p < 0.05$).

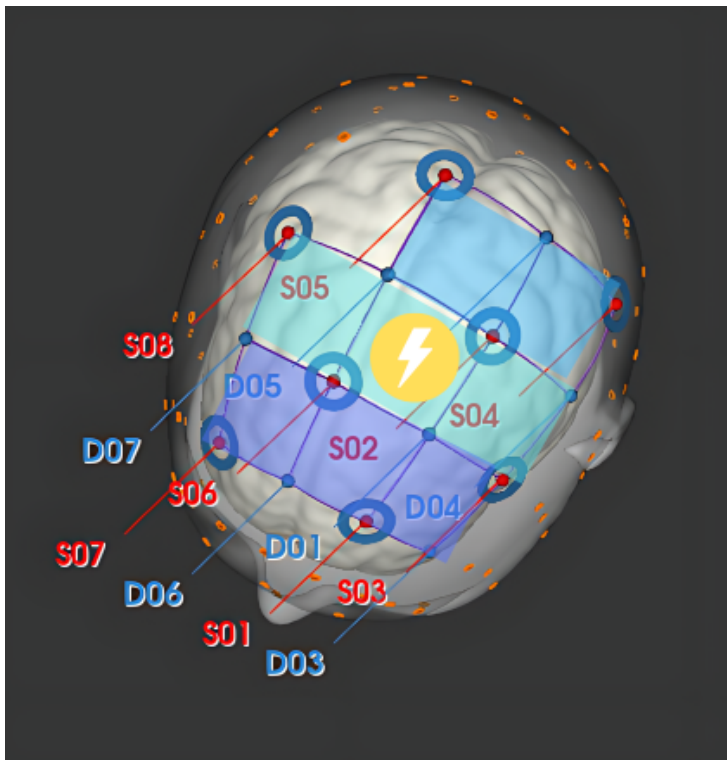


Figure 3 - fNIRS topographic layout and ROIs: anterior, medial, and posterior.

Clinical assessment

Respiratory muscle strength

Respiratory muscle strength was measured using a portable analog mouth-pressure measuring device (MURENAS, BR). Maximal inspiratory pressure (MIP) is defined as the intraoral pressure measured during maximal inspiration against a valve that closes the airway. For MIP measurement, after maximal expiration, the respiratory tract is closed with a valve, and the individual is instructed to perform maximal inspiration and maintain it. Maximal expiratory pressure (MEP) is the intraoral pressure measured during maximal expiration against a valve closing the airway. For MEP measurement, after maximal inspiration, the respiratory tract is closed with a valve, and the individual is instructed to perform maximal expiration against the closed respiratory tract. The best of three measurements is selected (Graham et al., 2019). The Black and Hyatt equations were used as references for interpreting the measurements (Black & Hyatt, 1969).

Pulmonary function test

Pulmonary function measurement was performed using portable spirometry (Contec digital spirometer SP80B, Contec Medical Systems, CHINA) according to ATS/ERS criteria (Graham et al., 2019). Forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio and peak expiratory flow (PEF) were expressed as the percentages of the predicted values and used to calculate the GOLD stage.

Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale

A modified version of the British Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale, known as the mMRC Dyspnea Scale, consists of a five-category (0–4) scale that assesses dyspnea based on different levels of physical activity. Patients are instructed to indicate the level of activity at which they experience dyspnea.

COPD assessment test

Participants responded to 8 items using a full range response scale (0–5), evaluating the impact of COPD on health status. This assessment included supplemental information derived from lung function measurements and evaluation of exacerbation risk (Jones et al., 2009).

Statistical analysis

Descriptive analyses were conducted to summarize baseline variables. Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test, which indicated that the data did not follow a normal distribution. Consequently, the non-parametric Friedman test was employed to assess differences across conditions. When significant effects were detected, pairwise comparisons were performed using the Bonferroni correction to control for multiple testing. All statistical analyses were conducted using *RStudio* (version 4.4.1) and the associated R packages, and a significance level of $p < 0.05$ was considered for all tests.

Results

Sample Characterization

Twenty patients with COPD, classified as GOLD stages 1 and 3, were included in the study. The mean age of the participants was 68.3 ± 8.94 years, and the mean duration of the disease was 7.31 ± 6.33 years. Additional information regarding the social and clinical status of the participants are presented in Table 1-4.

Age, years	$68,30 \pm 8.94$
BMI, (kg/m ²)	$28,65 \pm 5,26$
Number of cigarettes (per day)	$20,60 \pm 14,80$
Smoking duration (years)	$39,00 \pm 16,10$
Disease duration (years)	7.31 ± 6.33
Number of exacerbations (in 1 year)	$1,60 \pm 0,598$

Table 1 - The demographic and clinical features of the participants

		n (%)
Gender	Female	11 (55)
	Male	9 (45)
Oxygen Therapy	Yes	2 (10)
	No	18 (90)
Physical Therapy	Yes	6 (30)
	No	14 (70)
Gold Stage	GOLD stage 1	6 (30)
	GOLD stage 2	10 (50)
	GOLD stage 3	4 (20)

mMRC Dyspnea Scale	0	3 (15)
	1	6 (30)
	2	6 (30)
	3	3 (15)
	4	2 (10)
COPD assessment test (CAT)	Low	5 (25)
	Medium	5 (25)
	High	6 (30)
	Very High	4 (20)
Anxiety level (GAD-7)	Mild	9 (45)
	Moderate	7 (35)
	Severe	4 (20)

Table 2 - Clinical features of the participants

	n (%)
Cardiovascular diseases	19 (95)
Musculoskeletal disease	13 (65)
Metabolic diseases	10 (50)
Respiratory diseases	1 (5)
Renal diseases	1 (5)
Inflammatory diseases	1 (5)
Vascular diseases	1 (5)
Psychiatric disorders	3 (15)

COVID-19	8 (40)
Outros	2 (10)

Table 3 - Comorbidities of the participants

	n (%)
Antacids	4 (20)
Anticonvulsants	4 (20)
Antiarrhythmics	2 (10)
Antihypertensives	13 (65)
Antiglycemics	7 (35)
Antiplatelets	3 (15)
Anxiolytics and Antidepressants	4 (20)
Beta-blockers	6 (30)
Bronchodilators	16 (80)
Diuretics	6 (30)
Others	4 (20)

Table 4 - Medications taken by the participants

Changes in Respiratory Muscular Strength

The Friedman test was conducted to determine whether there were significant differences in MIP and MEP before and after the intervention across the three stimulation

conditions. The results showed no statistically significant differences in either MIP ($\chi^2(2) = 0.346$, $p = 0.840$) or MEP ($\chi^2(2) = 1.60$, $p = 0.448$) across the conditions. Thus, the intervention did not produce measurable changes in respiratory muscular strength.

Cortical Hemodynamic Changes during Breath-holding Task

In the posterior region, significant differences were detected for both Desoxy-Hb ($\chi^2(2) = 5.7$, $p = 0.05$) and tHb ($\chi^2(2) = 6.1$, $p = 0.04$). Post hoc pairwise comparisons using Bonferroni correction revealed that Desoxy-Hb concentrations differed significantly between the anodal and cathodal conditions ($p = 0.03$). Additionally, tHb concentrations showed a significant difference between the cathodal and sham conditions ($p = 0.04$). Specifically, the median concentration of Desoxy-Hb was significantly higher in the cathodal condition compared to the anodal condition (4.77 vs. 0.977), while the median concentration of tHb was significantly greater in the cathodal condition compared to the sham condition (3.606 vs. -12.610).

In the anterior region, the Friedman test indicated an overall significant effect for tHb ($\chi^2(2) = 9.1$, $p = 0.01$); however, subsequent post hoc tests did not reveal any significant pairwise differences among the stimulation conditions ($p > 0.05$). In the medial region, no statistically significant differences were observed in the concentrations of Oxy-Hb, Desoxy-Hb, or tHb across the three stimulation conditions ($p > 0.05$ for all).

Safety outcomes

Most participants reported no adverse sensations or only mild sensations. The most commonly observed symptoms during the active currents were burning, drowsiness, and tingling. The same effects were predominant in the sham condition. No serious adverse events were attributed to the study treatment.

Discussion

The present study investigated the hemodynamic effects of anodal, cathodal, and sham HD-tDCS over the DPMC, along with their potential clinical implications. No significant clinical effects were observed following a single session of stimulation with either polarity. However, cathodal stimulation appeared to modulate Desoxy-Hb and tHb concentrations in

the posterior region relative to the stimulation site during the hypercapnic task. To our knowledge, this is the first study to explore the combined use of tDCS and fNIRS in this population.

To investigate how different polarities of HD-tDCS may influence specific aspects of cerebral hemodynamics, key characteristics of COPD were considered. First, these patients, particularly those with hypoxemia, tend to exhibit a baseline decrease in Oxy-Hb and an increase in Desoxy-Hb, which impairs the brain's ability to meet existing metabolic demands (Wang et al., 2023). The accumulation of CO₂, induced by the breath-holding method, has been applied in patients at risk for cerebrovascular impairment, as it typically triggers vasodilation in cerebral arterioles (Zavoreo & Demamarin, 2004). However, individuals with COPD demonstrate reduced CO₂ reactivity, which is linked to compromised vasodilatory responses. This impairment is likely a consequence of chronic cerebral vessel dilation due to factors such as smoking, hypoxemia, and hypercapnia, which are prevalent in this condition (Yildiz et al., 2012). Consequently, a reduction in CBF, reflected in tHb concentration is expected during hypercapnic tasks. This study examined the influence of HD-tDCS on this mechanism, specifically evaluating whether active stimulation could enhance vascular responses in comparison to placebo. While anodal tDCS did not produce changes in any of the regions analyzed, cathodal stimulation appeared to maintain increased CBF during the hypercapnic stimulus, indicating its potential to alleviate the diminished CO₂ reactivity commonly observed in COPD patients.

In this scenario, according to neurovascular coupling theory, when a cerebral region is activated, CBF is recruited to meet the increased oxygen demand, resulting in an elevation in tHb concentration. Concurrently, an increase in Oxy-Hb concentration and a decrease in Desoxy-Hb concentration are typically observed (Riera & Sumiyoshi, 2010). As suggested by Giovannella et al. (2018) during task-evoked stimulation, as is the case in this primary analysis, Desoxy-Hb is considered a more reliable marker of cortical activation due to its reduced susceptibility to changes in skin blood flow compared to Oxy-Hb. In line with this, the current findings show an increase in Desoxy-Hb, which may indicate decreased activation of the stimulated region, particularly under inhibitory (cathodal) stimulation compared to excitatory (anodal) stimulation. Importantly, this does not contradict the observed increase in CBF during stimulation, as an elevation in CBF is expected under both excitatory and

inhibitory protocols (Rounis et al., 2005; Giovannella et al., 2018). This behavior of CBF reflects a net increase in regional synaptic activity, whether excitatory or inhibitory (Lang et al., 2005).

Previous studies have shown that supra-threshold brain stimulation activates cortical projections, directly stimulating the diaphragm (Gandevia & Rothwell, 1987; Khedr & Trakhan, 2001; Welch et al., 2020). However, the unique cerebrovascular dynamics observed in COPD patients introduce additional complexities to this process. Therefore, while tDCS may induce hemodynamic changes or trigger an excitatory response, this may not result in immediate clinical outcomes. The sudden stimulation might require a more prolonged neuroplastic process for effective modulation of the cortico-diaphragmatic pathway, which could eventually lead to improved respiratory control. Thus, repeated stimulation sessions are likely necessary to achieve clinically meaningful effects.

The hemodynamic changes observed exclusively with cathodal stimulation may be explained by the reported hyperexcitability of the DMPC, particularly in response to increased inspiratory load and the resulting elevated respiratory drive (Elnemr et al., 2019). Aligned with these findings, Hopkinson et al (2004). demonstrated that the excitability of the corticospinal pathway to the diaphragm was reduced in COPD patients following the acute use of noninvasive ventilation. This reduction in excitability could be attributed to the fact that noninvasive ventilation decreases inspiratory muscle loads, consequently lowering the excitability of cortical motor areas responsible for respiratory muscles. Based on this, it is hypothesized that central reduction in excitability through cathodal stimulation could similarly reduce respiratory load. However, this hypothesis requires further investigation and should be tested in future studies to confirm whether cathodal HD-tDCS could effectively modulate cortical excitability in this population.

Considering the exploratory nature of this study, the present findings should be used to guide future randomized controlled trials that can more rigorously address this topic. This study has several limitations that should be acknowledged. First, the small sample size may limit the generalizability of the findings to the broader population of COPD patients, and future studies with larger cohorts are needed to confirm these results. Additionally, the study focused on the acute effects of HD-tDCS, leaving the long-term impact of repeated stimulation sessions unclear. The lack of direct measurement of cortical excitability also

represents a limitation, as the neurophysiological mechanisms underlying the observed hemodynamic changes were not directly assessed. Furthermore, while the breath-holding method is commonly used to induce hypercapnia, it did not allow for precise control of the CO₂ levels achieved, which may have influenced the hemodynamic responses. Another limitation is that the clinical evaluation was not comprehensive in assessing broader aspects of COPD, such as pulmonary function and quality of life, which could have provided additional insights into the potential clinical relevance of the observed effects. Future studies should incorporate more robust clinical assessments and alternative hypercapnia induction methods to better understand the interaction between HD-tDCS and cerebrovascular dynamics.

Conclusion

In this exploratory study, the hemodynamic effects of HD-tDCS over the left DMPC were evaluated in COPD patients under hypercapnic conditions. Cathodal HD-tDCS demonstrated selective effects, showing superiority over placebo only in total hemoglobin concentration, while it was superior to anodal stimulation in deoxygenated hemoglobin. These findings suggest that cathodal stimulation may influence distinct hemodynamic markers, potentially mitigating the reduced cerebrovascular reactivity seen in COPD patients. However, the absence of broader clinical effects and the lack of significant differences between anodal stimulation and placebo highlight the need for further studies. Future investigations should assess the long-term impact of repeated sessions, as well as include comprehensive clinical and functional evaluations to clarify the therapeutic role of HD-tDCS in modulating cerebrovascular function in COPD.

References

Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., ... & Vogelmeier, C. F. (2023). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(7), 819-837.

Andrade, S. M., de Araújo Silvestre, M. C., de França, E. É. T., Queiroz, M. H. B. S., de Jesus Santana, K., Madruga, M. L. L. H., ... & Bikson, M. (2022). Efficacy and safety of HD-tDCS and respiratory rehabilitation for critically ill patients with COVID-19 The HD-RECOVERY randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 15(3), 780-788.

Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., ... & Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology*, 128(9), 1774-1809.

Azabou, E., Roche, N., Sharshar, T., Bussel, B., Lofaso, F., & Petitjean, M. (2013). Transcranial direct-current stimulation reduced the excitability of diaphragmatic corticospinal pathways whatever the polarity used. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(1), 183-187.

Besson, P., Muthalib, M., Dray, G., Rothwell, J., & Perrey, S. (2019). Concurrent anodal transcranial direct-current stimulation and motor task to influence sensorimotor cortex activation. *Brain Research*, 1710, 181-187.

Black, L. F., & Hyatt, R. E. (1969). Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *American review of respiratory disease*, 99(5), 696-702.

Chen, W. L., Wagner, J., Heugel, N., Sugar, J., Lee, Y. W., Conant, L., ... & Whelan, H. T. (2020). Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions. *Frontiers in neuroscience*, 14, 724.

Corrêa, D. I., de-Lima-Oliveira, M., Nogueira, R. C., Carvalho-Pinto, R. M., Bor-Seng-Shu, E., Panerai, R. B., ... & Salinet, A. S. (2024). Integrative assessment of cerebral blood regulation in COPD patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 319, 104166.

Dutta, A., Jacob, A., Chowdhury, S. R., Das, A., & Nitsche, M. A. (2015). EEG-NIRS based assessment of neurovascular coupling during anodal transcranial direct current stimulation-a stroke case series. *Journal of medical systems*, 39, 1-9.

Elnemr, R., Sweed, R. A., & Shafiek, H. (2019). Diaphragmatic motor cortex hyperexcitability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Plos one*, 14(12), e0217886.

Esmailpour, Z., Shereen, A. D., Ghobadi-Azbari, P., Datta, A., Woods, A. J., Ironside, M., ... & Ekhtiari, H. (2020). Methodology for tDCS integration with fMRI. *Human brain mapping*, 41(7), 1950-1967.

Gandevia, S. C., & Rothwell, J. C. (1987). Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *The Journal of physiology*, 384(1), 109-118.

Giovannella, M., Ibañez, D., Gregori-Pla, C., Kacprzak, M., Mitjà, G., Ruffini, G., & Durduran, T. (2018). Concurrent measurement of cerebral hemodynamics and electroencephalography during transcranial direct current stimulation. *Neurophotonics*, 5(1), 015001-015001.

Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., ... & Thompson, B. R. (2019). Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(8), e70-e88.

Hlavati, M., Buljan, K., Tomić, S., Horvat, M., & Butković-Soldo, S. (2019). Impaired cerebrovascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurologica Belgica*, 119(4), 567-575.

Hopkinson, N. S., Sharshar, T., Ross, E. T., Nickol, A. H., Dayer, M. J., Porcher, R., ... & Polkey, M. I. (2004). Corticospinal control of respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory physiology & neurobiology*, 141(1), 1-12.

Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., & Leidy, N. K. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*, 34(3), 648-654.

Khedr, E., & Trakhan, M. (2001). Localization of diaphragm motor cortical representation and determination of corticodiaphragmatic latencies by using magnetic stimulation in normal adult human subjects. *European journal of applied physiology*, 85, 560-566.

Kim, H., Kim, J., Lee, G., Lee, J., & Kim, Y. H. (2022). Task-related hemodynamic changes induced by high-definition transcranial direct current stimulation in chronic stroke patients: an uncontrolled pilot fNIRS study. *Brain Sciences*, 12(4), 453.

Laghi, F., Shaikh, H. S., Morales, D., Sinderby, C., Jubran, A., & Tobin, M. J. (2014). Diaphragmatic neuromechanical coupling and mechanisms of hypercapnia during inspiratory loading. *Respiratory physiology & neurobiology*, 198, 32-41.

Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., ... & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495-504.

Lu, H., Gong, Y., Huang, P., Zhang, Y., Guo, Z., Zhu, X., & You, X. (2021). Effect of repeated anodal HD-tDCS on executive functions: evidence from a pilot and single-blinded fNIRS study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 583730.

Lv, L., Cheng, X., Yang, J., Chen, X., & Ni, J. (2023). Novel role for non-invasive neuromodulation techniques in central respiratory dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1226660.

Maskill, D., Murphy, K., Mier, A., Owen, M., & Guz, A. (1991). Motor cortical representation of the diaphragm in man. *The Journal of physiology*, 443(1), 105-121.

Momtazmanesh, S., Moghaddam, S. S., Ghamari, S. H., Rad, E. M., Rezaei, N., Shobeiri, P., ... & Ibitoye, S. E. (2023). Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*, 59.

Nieuwhof, F., Reelick, M. F., Maidan, I., Mirelman, A., Hausdorff, J. M., Olde Rikkert, M. G., ... & Claassen, J. A. (2016). Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in

patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device. *Pilot and feasibility studies*, 2, 1-11.

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. *Der Nervenarzt*, 73, 332-335.

Patel, R., Dawidziuk, A., Darzi, A., Singh, H., & Leff, D. R. (2020). Systematic review of combined functional near-infrared spectroscopy and transcranial direct-current stimulation studies. *Neurophotonics*, 7(2), 020901-020901.

Reckow, J., Rahman-Filipiak, A., Garcia, S., Schlaeflin, S., Calhoun, O., DaSilva, A. F., ... & Hampstead, B. M. (2018). Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamps. *Brain stimulation*, 11(5), 991-997.

Riera, J. J., & Sumiyoshi, A. (2010). Brain oscillations: ideal scenery to understand the neurovascular coupling. *Current opinion in neurology*, 23(4), 374-381.

Rounis, E., Lee, L., Siebner, H. R., Rowe, J. B., Friston, K. J., Rothwell, J. C., & Frackowiak, R. S. (2005). Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *Neuroimage*, 26(1), 164-176.

Solomons, C. D., & Shanmugasundaram, V. (2020). Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials. *Medical Engineering & Physics*, 85, 63-74.

Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological psychiatry*, 52(7), 679-693.

Tamondong-Lachica, D. R., Skolnik, N., Hurst, J. R., Marchetti, N., Rabe, A. P. J., Montes de Oca, M., & Celli, B. R. (2023). GOLD 2023 update: implications for clinical practice. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 745-754.

Trofimov, A. O., Agarkova, D. I., Kopylov, A. A., Dubrovin, A., Trofimova, K. A., Sheludyakov, A., ... & Bragin, D. E. (2021). NIRS-Based Assessment of Cerebral Oxygenation

During High-Definition Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Posttraumatic Encephalopathy. In *GeNeDis 2020: Genetics and Neurodegenerative Diseases* (pp. 27-31). Springer International Publishing.

Yildiz, S., Kaya, I., Cece, H., Gencer, M., Ziylan, Z., Yalcin, F., & Turksoy, O. (2012). Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow. *Clinical imaging*, 36(3), 185-190.

Wang, Y., Liu, N., & Zhang, Z. (2019). Respiratory electrophysiologic studies in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*, 98(1), e13993.

Wang, M., Wang, Y., Wang, Z., & Ren, Q. (2023). The Abnormal Alternations of Brain Imaging in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, (Preprint), 1-19.

Welch, J. F., Argento, P. J., Mitchell, G. S., & Fox, E. J. (2020). Reliability of diaphragmatic motor-evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Applied Physiology*, 129(6), 1393-1404.

Zavoreo, I., & Demarin, V. (2004). Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clinica Croatica*, 43(1), 15-19.

Capítulo IV - Discussão

Esta dissertação teve como objetivo comparar os efeitos das diferentes polaridades da HD-tDCS na resposta hemodinâmica cortical em indivíduos com DPOC. Partimos da hipótese de que a neuroestimulação não invasiva seria capaz modular as vias corticoespinais diafragmáticas (Azabou et al., 2013), sendo, portanto, relevante investigar as alterações na hemodinâmica cortical diante dessas modificações no cérebro de pacientes com DPOC, levando em consideração as particularidades dessa condição. Além disso, propusemo-nos a explorar aspectos técnicos e metodológicos para futuras pesquisas que integrem fNIRS e tDCS, identificando as barreiras e facilitadores para o uso mais eficaz dessas tecnologias.

A proposta deste estudo surgiu a partir de particularidades neurofisiológicas relacionadas a pacientes com DPOC, especialmente as alterações cerebrovasculares que podem resultar em um padrão de atividade hemodinâmica diferente do esperado quando submetidos à intervenção com HD-tDCS (Hlavati et al., 2019). Existem apenas duas revisões sistemáticas sobre o tema (Patel et al., 2020; Figeys et al., 2020), e ambas destacam a escassez de estudos que utilizem a integração de tDCS com fNIRS em condições clínicas, sendo os poucos existentes limitados a avaliações de desfechos motores ou cognitivos. No entanto, com base no racional teórico apresentado neste trabalho, observa-se o potencial dessa técnica para fornecer um panorama da dinâmica cerebral diante de doenças respiratórias, como a DPOC, especialmente no que diz respeito à oxigenação cerebral, seja na percepção de sintomas (Higashimoto et al., 2011; Higashimoto et al., 2015) ou em resposta a intervenções terapêuticas, como o exercício físico (Miles et al., 2021), e, no caso do presente estudo, à intervenção com HD-tDCS.

Na condução deste estudo exploratório e do panorama técnico, além de investigar os efeitos hemodinâmicos e clínicos, buscamos oferecer caminhos que possam enriquecer a literatura sobre o tema e reforçar a importância de explorar o potencial das técnicas de neuromodulação em disfunções respiratórias. Alinhados com Lv et al. (2023), destacamos a urgência de desenvolver protocolos de estimulação que identifiquem as repercussões neurofisiológicas e clínicas, tanto referentes aos efeitos agudos, quanto por meio de abordagens que envolvam múltiplas sessões, promovendo uma modulação de longo prazo. Dessa forma, sugerimos a combinação de neuroimagem, neurofisiologia e medidas clínicas

relevantes aos circuitos neurais relacionados à respiração, de modo a prever e acompanhar melhor os desfechos em estudos aplicados à população com disfunções respiratórias.

Capítulo V – Considerações finais

A HD-tDCS demonstrou ser uma técnica segura para aplicação em pacientes com DPOC, evidenciando sua capacidade de interagir com aspectos da hemodinâmica cortical, especialmente na polaridade catódica. Além disso, a integração da HD-tDCS com fNIRS revelou-se viável tanto para pacientes em uso de suporte ventilatório quanto para aqueles sem suporte, em ambiente hospitalar, configurando-se como uma abordagem promissora. Essa combinação proporciona informações valiosas sobre a neurofisiologia subjacente ao quadro clínico da DPOC, com potencial para aprimorar a tomada de decisão clínica, maximizar os benefícios terapêuticos e oferecer uma alternativa viável e eficaz ao tratamento convencional dessa condição.

Adicionalmente, o presente estudo destaca a relevância de investigar as particularidades neurofuncionais da DPOC, incluindo a excitabilidade córtico-diafragmática, o comportamento hemodinâmico e a reatividade cerebrovascular, aspectos fundamentais para um melhor entendimento dessa condição específica e como técnicas neuromoduladoras podem auxiliar nesse quadro clínico.

Referências

- Agustí, A., Melén, E., DeMeo, D. L., Breyer-Kohansal, R., & Faner, R. (2022). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 512-524.
- Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., ... & Vogelmeier, C. F. (2023). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(7), 819-837.
- Alam, M., Truong, D. Q., Khadka, N., & Bikson, M. (2016). Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Physics in Medicine & Biology*, 61(12), 4506.
- Alheid, G. F., & McCrimmon, D. R. (2008). The chemical neuroanatomy of breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*, 164(1-2), 3-11.
- Andrade, S. M., de Araújo Silvestre, M. C., de França, E. É. T., Queiroz, M. H. B. S., de Jesus Santana, K., Madruga, M. L. L. H., ... & Bikson, M. (2022). Efficacy and safety of HD-tDCS and respiratory rehabilitation for critically ill patients with COVID-19 The HD-RECOVERY randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 15(3), 780-788.
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., ... & Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology*, 128(9), 1774-1809.
- Antal, A., Luber, B., Brem, A. K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Kadosh, R. C., ... & Paulus, W. (2022). Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clinical neurophysiology practice*, 7, 146-165.
- Armstrong, M., Winnard, A., Chynkiamis, N., Boyle, S., Burtin, C., & Vogiatzis, I. (2019). Use of pedometers as a tool to promote daily physical activity levels in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 28(154).
- Azabou, E., Roche, N., Sharshar, T., Bussel, B., Lofaso, F., & Petitjean, M. (2013). Transcranial direct-current stimulation reduced the excitability of diaphragmatic corticospinal pathways whatever the polarity used. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(1), 183-187.
- Bain, L., Norris, S. P., & Stroud, C. (2015). Non-Invasive Neuromodulation of the Central Nervous System.

- Barnes, P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical science*, 131(13), 1541-1558.
- Bestall, J.C. (1999). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54, 581-586.
- Bikson, M., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 688.
- Casaburi, R., Maltais, F., Porszasz, J., Albers, F., Deng, Q., Iqbal, A., ... & O'Donnell, D. E. (2014). Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(9), 1351-1361.
- Celli, B., Fabbri, L., Criner, G., Martinez, F. J., Mannino, D., Vogelmeier, C., ... & Agusti, A. (2022). Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 206(11), 1317-1325.
- Chase, H. W., Boudewyn, M. A., Carter, C. S., & Phillips, M. L. (2020). Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Molecular psychiatry*, 25(2), 397-407.
- Chen, W. L., Wagner, J., Heugel, N., Sugar, J., Lee, Y. W., Conant, L., ... & Whelan, H. T. (2020). Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions. *Frontiers in neuroscience*, 14, 724.
- Cornelison, S. D., & Pascual, R. M. (2019). Pulmonary rehabilitation in the management of chronic lung disease. *The Medical Clinics of North America*, 103(3), 577-584.
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical dc currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology*, 5(6), 436-452.
- Devor, A., Sakadžić, S., Srinivasan, V. J., Yaseen, M. A., Nizar, K., Saisan, P. A., ... & Boas, D. A. (2012). Frontiers in optical imaging of cerebral blood flow and metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7), 1259-1276.
- Dmochowski, J. P., Datta, A., Huang, Y., Richardson, J. D., Bikson, M., Fridriksson, J., & Parra, L. C. (2013). Targeted transcranial direct current stimulation for rehabilitation after stroke. *Neuroimage*, 75, 12-19.
- Dmochowski, J. P., Bikson, M., & Parra, L. C. (2012). The point spread function of the human head and its implications for transcranial current stimulation. *Physics in Medicine & Biology*, 57(20), 6459.
- Dodd, J. W., Chung, A. W., van den Broek, M. D., Barrick, T. R., Charlton, R. A., & Jones, P. W. (2012). Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: .

- a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(3), 240-245.
- Dutta, A., Jacob, A., Chowdhury, S. R., Das, A., & Nitsche, M. A. (2015). EEG-NIRS based assessment of neurovascular coupling during anodal transcranial direct current stimulation-a stroke case series. *Journal of medical systems*, 39, 1-9.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M., & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, 74, 266-275.
- Elbejjani, M., Auer, R., Dolui, S., Jacobs Jr, D. R., Haight, T., Goff Jr, D. C., ... & Launer, L. J. (2019). Cigarette smoking and cerebral blood flow in a cohort of middle-aged adults. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(7), 1247-1257.
- Eldridge, S. M., Chan, C. L., Campbell, M. J., Bond, C. M., Hopewell, S., Thabane, L., & Lancaster, G. A. (2016). CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *bmj*, 355.
- Elnemr, R., Sweed, R. A., & Shafiek, H. (2019). Diaphragmatic motor cortex hyperexcitability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Plos one*, 14(12), e0217886.
- Figeys, M., Zeeman, M., & Kim, E. S. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive performance and cerebral oxygen hemodynamics: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 623315.
- Friend, A. T., Balanos, G. M., & Lucas, S. J. (2019). Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. *Experimental Physiology*, 104(10), 1482-1493.
- Gagnon, P., Guenette, J. A., Langer, D., Laviolette, L., Mainguy, V., Maltais, F., ... & Saey, D. (2014). Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 187-201.
- Gandevia, S. C., & Rothwell, J. C. (1987). Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *The Journal of physiology*, 384(1), 109-118.
- Goheen, J., Anderson, J. A., Zhang, J., & Northoff, G. (2023). From lung to brain: respiration modulates neural and mental activity. *Neuroscience Bulletin*, 39(10), 1577-1590.
- Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., ... & Thompson, B. R. (2019). Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(8), e70-e88.
- Halpin, D. M. G., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Varela, L., Salvi, S., ... & Agusti, A.

- (2019). The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low-and middle-income countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(11), 1131-1141.
- Higashimoto, Y., Honda, N., Yamagata, T., Matsuoka, T., Maeda, K., Satoh, R., ... & Fukuda, K. (2011). Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 82(6), 492-500.
- Higashimoto, Y., Honda, N., Yamagata, T., Sano, A., Nishiyama, O., Sano, H., ... & Tohda, Y. (2015). Exertional dyspnoea and cortical oxygenation in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 46(6), 1615-1624.
- Hong, K. S., Khan, M. A., & Ghafoor, U. (2022). Non-invasive transcranial electrical brain stimulation guided by functional near-infrared spectroscopy for targeted neuromodulation: a review. *Journal of Neural Engineering*, 19(4), 041001.
- Hopkinson, N. S., Sharshar, T., Ross, E. T., Nickol, A. H., Dayer, M. J., Porcher, R., ... & Polkey, M. I. (2004). Corticospinal control of respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory physiology & neurobiology*, 141(1), 1-12.
- Hu, X., Wang, H., Tu, Y., Fei, M., Yin, M., Fei, G., & Yu, Y. (2018). Alterations of the default mode network and cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 519-528.
- Ikeda, K., Kawakami, K., Onimaru, H., Okada, Y., Yokota, S., Koshiya, N., ... & Koizumi, H. (2017). The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *The journal of physiological sciences*, 67, 45-62.
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H. I., Meesen, R. L., Dechent, P., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2020). Current intensity- and polarity-specific online and aftereffects of transcranial direct current stimulation: An fMRI study. *Human brain mapping*, 41(6), 1644-1666.
- Jindal, U., Sood, M., Dutta, A., & Chowdhury, S. R. (2015). Development of point of care testing device for neurovascular coupling from simultaneous recording of EEG and NIRS during anodal transcranial direct current stimulation. *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*, 3, 1-12.
- Karatun, O., Han, M., Erdogan, E. T., Karamursel, S., & Nizamoglu, S. (2023). Physical mechanisms of emerging neuromodulation modalities. *Journal of Neural Engineering*, 20(3), 031001.
- Kety, S. S., & Schmidt, C. F. (1946). The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. *The Journal of clinical investigation*, 25(1), 107-119.

- Khedr, E., & Trakhan, M. (2001). Localization of diaphragm motor cortical representation and determination of corticodiaphragmatic latencies by using magnetic stimulation in normal adult human subjects. *European journal of applied physiology*, 85, 560-566.
- Kuo, H. I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain stimulation*, 6(4), 644-648.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Laghi, F., Shaikh, H. S., Morales, D., Sinderby, C., Jubran, A., & Tobin, M. J. (2014). Diaphragmatic neuromechanical coupling and mechanisms of hypercapnia during inspiratory loading. *Respiratory physiology & neurobiology*, 198, 32-41.
- Lefaucheur, J. P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 46(6), 319-398.
- Lefaucheur, J. P. (2012). Neurophysiology of cortical stimulation. *International review of neurobiology*, 107, 57-85.
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., ... & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature communications*, 9(1), 5092.
- Maskill, D., Murphy, K., Mier, A., Owen, M., & Guz, A. (1991). Motor cortical representation of the diaphragm in man. *The Journal of physiology*, 443(1), 105-121.
- Momtazmanesh, S., Moghaddam, S. S., Ghamari, S. H., Rad, E. M., Rezaei, N., Shobeiri, P., ... & Ibitoye, S. E. (2023). Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*, 59.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation*, 6(3), 424-432.
- Morya, E., Monte-Silva, K., Bikson, M., Esmailpour, Z., Biazoli, C. E., Fonseca, A., ... & Okano, A. H. (2019). Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-29.
- Muthalib, M., Besson, P., Rothwell, J., Ward, T., & Perrey, S. (2016). Effects of anodal high-definition transcranial direct current stimulation on bilateral sensorimotor cortex activation during sequential finger movements: an fNIRS study. In *Oxygen Transport to Tissue XXXVII* (pp. 351-359). Springer New York.
- Muthalib, M., Besson, P., Rothwell, J., & Perrey, S. (2018). Focal hemodynamic responses

- in the stimulated hemisphere during high-definition transcranial direct current stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 348-354.
- Neder, J. A., Andreoni, S., Lerario, M. C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian journal of medical and biological research*, 32, 719-727.
- Nieuwhof, F., Reelick, M. F., Maidan, I., Mirelman, A., Hausdorff, J. M., Olde Rikkert, M. G., ... & Claassen, J. A. (2016). Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device. *Pilot and feasibility studies*, 2, 1-11.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. *Der Nervenarzt*, 73, 332-335.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(1), 293-301.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(Pt 3), 633.
- World Health Organization. (n.d.). Chronic respiratory diseases. World Health Organization. Retrieved August 10, 2023, from <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
- Ortapamuk, H., & Naldoken, S. (2006). Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Annals of nuclear medicine*, 20, 99-106.
- Ostrowski, J., Svaldi, J., & Schroeder, P. A. (2022). More focal, less heterogeneous? Multi-level meta-analysis of cathodal high-definition transcranial direct current stimulation effects on language and cognition. *Journal of Neural Transmission*, 129(7), 861-878.
- Parlikar, R., Shivakumar, V., Rao, N., & Ganesan, V. (2021). High definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): A systematic review on the treatment of neuropsychiatric disorders. *Asian journal of psychiatry*, 56, 102542.
- Patel, R., Dawidziuk, A., Darzi, A., Singh, H., & Leff, D. R. (2020). Systematic review of combined functional near-infrared spectroscopy and transcranial direct-current stimulation studies. *Neurophotonics*, 7(2), 020901-020901.
- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. E. A., ... & Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*, 26(5), 948-968.

- Pomerleau, O. F., Pomerleau, C. S., & Namenek, R. J. (1998). Early experiences with tobacco among women smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Addiction*, 93(4), 595-599.
- Puhan, M. A., Gimeno-Santos, E., Cates, C. J., & Troosters, T. (2016). Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
- Reckow, J., Rahman-Filipiak, A., Garcia, S., Schlaefflin, S., Calhoun, O., DaSilva, A. F., ... & Hampstead, B. M. (2018). Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamps. *Brain stimulation*, 11(5), 991-997.
- Ryu, C. W., Jahng, G. H., Choi, C. W., Rhee, H. Y., Kim, M. J., Kim, S. M., ... & Choi, W. S. (2013). Microstructural change of the brain in chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based investigation by MRI. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10(3), 357-366.
- Sharshar, T., Ross, E. T., Hopkinson, N. S., Porcher, R., Nickol, A. H., Jonville, S., ... & Polkey, M. I. (2004). Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *Journal of applied physiology*, 97(1), 3-10.
- Siesler, H. W., Ozaki, Y., Kawata, S., & Heise, H. M. (Eds.). (2008). *Near-infrared spectroscopy: principles, instruments, applications*. John Wiley & Sons.
- Silva, G. P. F. D., Morano, M. T. A. P., Viana, C. M. S., Magalhães, C. B. D. A., & Pereira, E. D. B. (2013). Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39, 402-408.
- Solomons, C. D., & Shanmugasundaram, V. (2020). Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials. *Medical Engineering & Physics*, 85, 63-74.
- Spilling, C. A., Bajaj, M. P. K., Burrage, D. R., Ruickbie, S., Thai, N. J., Baker, E. H., ... & Dodd, J. W. (2019). Contributions of cardiovascular risk and smoking to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-related changes in brain structure and function. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1855-1866.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., ... & Wouters, E. F. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), e13-e64.
- Stagg, C. J., O'shea, J., Kincses, Z. T., Woolrich, M., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2009). Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 30(7), 1412-1423.
- Stoeckel, M. C., Esser, R. W., Gamer, M., Büchel, C., & von Leupoldt, A. (2018). Dyspnea

- catastrophizing and neural activations during the anticipation and perception of dyspnea. *Psychophysiology*, 55(4), e13004.
- Tomczak, C. R., Greidanus, K. R., & Boliek, C. A. (2013). Modulation of chest wall intermuscular coherence: effects of lung volume excursion and transcranial direct current stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 110(3), 680-687.
- Van de Ven, M. J. T., Colier, W. N. J. M., Van der Sluijs, M. C., Kersten, B. T. P., Oeseburg, B., & Folgering, H. (2001). Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. *European Respiratory Journal*, 18(1), 61-68.
- Venkatesan, P. (2023). GOLD COPD report: 2023 update. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(1), 18.
- Viegi, G., Maio, S., Fasola, S., & Baldacci, S. (2020). Global burden of chronic respiratory diseases. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 33(4), 171-177.
- Villamar, M. F., Volz, M. S., Bikson, M., Datta, A., DaSilva, A. F., & Fregni, F. (2013). Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (77), e50309.
- Vinit, S., Keomani, E., Deramaudt, T. B., Spruance, V. M., Bezdudnaya, T., Lane, M. A., ... & Petitjean, M. (2014). Interdisciplinary approaches of transcranial magnetic stimulation applied to a respiratory neuronal circuitry model. *PloS one*, 9(11), e113251.
- Wachter, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Kutschenko, A., ... & Liebetanz, D. (2011). Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Experimental neurology*, 227(2), 322-327.
- Wang, M., Wang, Y., Wang, Z., & Ren, Q. (2023). The Abnormal Alternations of Brain Imaging in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, (Preprint), 1-19.
- Wang, W., Li, H., Peng, D., Luo, J., Xin, H., Yu, H., & Yu, J. (2018). Abnormal intrinsic brain activities in stable patients with COPD: a resting-state functional MRI study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2763-2772.
- Wang, Y., Liu, N., & Zhang, Z. (2019). Respiratory electrophysiologic studies in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*, 98(1), e13993.
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ... & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031-1048.
- Yang, I. A., Jenkins, C. R., & Salvi, S. S. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease in

never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 497-511.

- Yin, M., Wang, H., Hu, X., Li, X., Fei, G., & Yu, Y. (2019). Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits. *BMC pulmonary medicine*, 19, 1-10.
- Zafar, A., & Hong, K. S. (2020). Reduction of onset delay in functional near-infrared spectroscopy: Prediction of HbO/HbR signals. *Frontiers in neurorobotics*, 14, 10.
- Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 58(1), 26-33.

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA E COMPORTAMENTO
PROJETO: NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA NAS AFECÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA NAS AFECÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Marcela Lais Lima Holmes Madruga, sob orientação da Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, para contato com os pesquisadores responsáveis você pode entrar em contato pelo endereço Av. Dom Pedro II, 1826, Torre, João Pessoa -PB, telefone (83) 3211- 9098 (inclusive ligações a cobrar) ou pelo contato direto com a pesquisadora responsável (e-mail: holmesmarcela@hotmail.com, telefone: (83) 991752256).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Descrição da pesquisa: O objetivo principal deste estudo será avaliar os efeitos da HD-tDCS para melhora do desempenho respiratório e os correlatos neurofisiológicos de sua aplicação.

- Você, enquanto voluntário, participará da pesquisa recebendo um tratamento terapêutico para auxílio HD-tDCS, por, em média, 20 minutos, 1 vez por semana, por 3 semanas. Serão colocados eletrodos em pontos específicos da sua cabeça, por profissionais devidamente treinados, a fim de realizar uma neuroestimulação, com vistas a melhora do desempenho respiratório e redução do delirium.
- Os profissionais responsáveis são colaboradores da pesquisa e deverão realizar o procedimento respeitando os princípios da ética e cordialidade.
- O tratamento não oferece riscos à saúde ou à integridade física das pessoas envolvidas, porém podem haver efeitos adversos como prurido local. Afirmamos que o estudo será monitorado pelo CMSD, todos os possíveis efeitos serão monitorizados ao final de cada atendimento e, caso sinta necessário, a intervenção poderá ser interrompida. Além disso, o estudo conta com uma Comissão para avaliar cada caso.
- Você poderá desistir da pesquisa a qualquer momento sem nenhum ônus, caso isto ocorra seus dados não farão parte da pesquisa.
- Após o período de intervenção com a HD-tDCS, você será encaminhado para um grupo terapêutico composto por integrantes do laboratório vinculado à pesquisa, garantindo a continuidade do cuidado. Além disso, receberá um relatório dos testes e escalas aplicados durante a avaliação.
- Dentre os benefícios da pesquisa estão: a otimização do acesso a serviços de saúde de pacientes admitidos na rede de saúde estadual e municipal; realinhamento da rede atenção à saúde estadual e municipal; organização de fluxos e processos de gestão do cuidado em saúde; capacitação de profissionais de saúde envolvidos no processo de atendimento remoto.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (questionários, gravações e registros telefônicos), ficarão armazenados em computadores de uso restrito às pessoas da Universidade Federal da Paraíba, sob a responsabilidade dos pesquisadores responsáveis, Av. Dom Pedro II, 1826, Torre, João Pessoa -PB, telefone (83) 3211- 9098, pelo período de mínimo 5 anos, após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da SES-PB no endereço: **Av Dom Pedro II, 1826, Torre, telefone para contato (83) 3214-1732.**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “ **NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA NAS AFECÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Fica ainda **autorizada**, de livre e espontânea vontade, para os mesmos fins, a cessão de direitos da veiculação da minha imagem não recebendo para tanto qualquer tipo de remuneração. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional, para fins científicos.

Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro, e assino a presente autorização.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

Anexo 1 - Parecer do comitê de ética e pesquisa

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NEUROESTIMULAÇÃO NÃO-INVASIVA E REABILITAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DESORDENS RESPIRATÓRIAS E CARDIOVASCULARES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO.

Pesquisador: Eduardo Eriko Tenorio de Franca

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64878922.2.0000.5188

Instituição Proponente: Centro De Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.795.738

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um protocolo de pesquisa egresso do programa de pós-graduação em Fisioterapia vinculado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar os efeitos agudos e crônicos da neuroestimulação não-invasiva associada ou não a reabilitação de pacientes com desordens respiratórias e cardiovasculares.

Objetivo Secundário:

- Analisar os efeitos da neuroestimulação não-invasiva associada à reabilitação na função pulmonar e muscular respiratória de pessoas com patologias respiratórias e cardiovasculares;
- Descrever os efeitos da neuroestimulação não-invasiva associada à reabilitação de pessoas com patologias respiratórias e cardiovasculares na espessura, fração de espessamento e mobilidade diafragmática;
- Observar os efeitos da neuroestimulação não-invasiva associada a reabilitação de pneumopatas na espessura e eointensidade do quadríceps femoral;
- Analisar os efeitos da neuroestimulação não-invasiva associada à reabilitação na capacidade

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

Continuação do Parecer: 5.795.738

funcional, capacidade para caminhada, intensidade da dor, sensação de dispneia e percepção do esforço;

- Analisar os efeitos da neuroestimulação não-invasiva na frequência cardíaca e no traçado eletrocardiográfico durante o esforço de pacientes cardiopatas;
- Analisar os efeitos da neuroestimulação não invasiva na percepção do esforço durante atividade física em pacientes cardiopatas;
- Avaliar o impacto da aplicação da HD-tDCS na capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com distúrbios respiratórios e cardiovasculares;
- Identificar a resposta vascular e metabólica da musculatura de tríceps sural após a neuroestimulação associada à reabilitação;
- Identificar a função de ativação cortical de pessoas com doenças respiratórias e cardiovasculares após a neuroestimulação associada à reabilitação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por tratar-se de pesquisa com intervenção, prevê-se riscos, mais especificamente no que se refere aos efeitos adversos, o paciente será questionado se experimentou efeitos como "formigamento", "queimação", "dor de cabeça", "sonolência" e outros, sendo, em seguida, questionado qual a intensidade desta sensação (1- nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- forte), e se este efeito estaria relacionado com a estimulação, em uma escala Likert de 1 (nenhuma relação) a 5 (fortemente relacionado) (BRUNONI, 2012). Além disso, pode haver presença de aderências de tecido ou sinais de infecção após a remoção do eletrodo. Havendo um desses efeitos adversos, a terapia será interrompida imediatamente e os mesmos serão analisados por um Comitê de Eventos Clínicos a fim de julgar a seriedade, gravidade e relação do evento com o dispositivo e/ou procedimento investigacional e, se necessário se conduzido a correção específica para cada efeito adverso. Este comitê será composto por um médico e um fisioterapeuta. Os riscos relacionados ao protocolo de reabilitação são possíveis acidentes durante sua execução como: contusões, torções e quedas. Os pacientes também podem referir fadiga após a sessão. Porém, os riscos serão minimizados pela supervisão do terapeuta durante os exercícios e, se necessário, será aumentado o tempo de descanso durante o protocolo.

Benefícios:

Todos os participantes do estudo serão beneficiados, pois independentemente do grupo que será

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 **Fax:** (83)3216-7791 **E-mail:** comitedeetica@ccs.ufpb.br

alocado, receberão tratamento baseado em um protocolo de exercícios que já está consolidado na literatura para redução dos sinais, sintomas e possíveis complicações das doenças respiratórias e cardiovasculares. Os resultados desse estudo poderão fornecer mais uma opção para a conduta terapêutica que otimize os efeitos de protocolos já estabelecidos para tais patologias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo piloto, de caráter quantitativo, do tipo ensaio clínico, randomizado e controlado, com cegamento do avaliador e do pesquisador responsável pela análise estatística. Essa pesquisa será realizada no Laboratório de Fisioterapia em Pesquisa Cardiorrespiratória (LAFIPCARE) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em João Pessoa, Paraíba. O estudo será desenvolvido em duas fases. Fase 1: nesta fase serão avaliados os efeitos agudos da neuroestimulação nas desordens respiratórias e cardiovasculares. Essa fase será desenvolvida em três grupos: grupo experimental A: aplicação da Hd-tDCS no córtex parietal esquerdo; experimental B: HD-tDCS ativa do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo + 1 sessão de exercício com cicloergômetro; e controle: sham da HD-tDCS + exercício com cicloergômetro. Fase 2: nesta fase, serão avaliados os efeitos a longo prazo da neuroestimulação associada à reabilitação e também contará com três grupos de participantes: experimental 1: HD-tDCS ativa do córtex motor primário diafragmático + reabilitação cardiopulmonar; experimental 2: HD-tDCS ativa do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo + reabilitação cardiopulmonar; e controle: sham da HD-tDCS + reabilitação cardiopulmonar. Esse projeto de pesquisa seguiu as recomendações do Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT - 2013) (CHAN et al., 2013) e será realizado em conformidade com as diretrizes do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (SCHULZ, ALTMAN, MOHER, 2010). Os participantes serão recrutados por meio de encaminhamentos dos ambulatórios de pneumologia, cardiologia e angiologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW ou por demanda espontânea. Serão fixados cartazes convidativos nos lugares de ampla circulação da UFPB, com informações sobre a pesquisa e também haverá divulgação do estudo nas redessociais. Os participantes serão alocados randomicamente em um dos grupos, na proporção de 1:1 para participar do grupo experimental ou controle, por meio de um gerador online (www.random.org). Um pesquisador independente irá realizar a aleatorização e colocará em envelopes opacos lacrados. Os avaliadores não irão conhecer a alocação dos pacientes nos grupos, nem dos efeitos da intervenção. Será empregada a análise da intenção de tratar, com o método da última observação realizada (last observation carried forward) para pacientes que iniciarem o tratamento

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 **Fax:** (83)3216-7791 **E-mail:** comitedeetica@ccs.ufpb.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB



Continuação do Parecer: 5.795.738

e receberem pelo menos uma sessão. Será utilizado como nível de significância $p < 0.05$. O estudo de seguimento (fase III) seguirá a mesma aplicação dos testes estatísticos empregados no ensaio principal. Estatística descritiva será usada para descrever as características clínicas e sociodemográficas, bem como os desfechos primários e secundários de cada grupo na linha de base. Os grupos serão comparados usando o teste t de Student, para variáveis contínuas, ou qui-quadrado, para variáveis categóricas. O desfecho primário será examinado com a ANOVA split-plot, de medidas repetidas. Análises de covariância (ANCOVA) serão utilizadas para identificar diferenças significativas entre os grupos usando os escores na linha de base como covariáveis. Finalmente, os tamanhos de efeito e intervalos de confiança dos escores de mudança serão calculados por meio do eta quadrado (²). A avaliação e eficácia da ETCC em todas as variáveis dos desfechos secundários será realizada com a mesma estratégia de análise. Efeitos adversos serão analisados por meio do teste qui-quadrado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados tempestivamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do cumprimento das exigências éticas e legais de pesquisa com seres humanos, somos de parecer favorável à execução desse protocolo de pesquisa, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2043075.pdf	04/11/2022 17:16:22		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/11/2022 22:21:22	RAFAELA PEDROSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODetalhado.pdf	01/11/2022 17:16:36	ROBERTO VINICIUS ANTONINO DA COSTA	Aceito

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer: 5.795.738

Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIALAFIPCARE.pdf	01/11/2022 17:10:24	ROBERTO VINICIUS ANTONINO DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CERTIDAO.pdf	01/11/2022 17:06:10	ROBERTO VINICIUS ANTONINO DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/11/2022 12:13:48	ROBERTO VINICIUS ANTONINO DA COSTA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	01/11/2022 12:07:44	ROBERTO VINICIUS ANTONINO DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 06 de Dezembro de 2022

Assinado por:

**Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))**

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB - 1º Andar
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 **Fax:** (83)3216-7791 **E-mail:** comitedeetica@ccs.ufpb.br

Página 05 de 05

Anexo 2 - Escala de Dispneia MRC modificada

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
4. Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo.

Anexo 3 -Teste de avaliação da DPOC

O seu nome:

Data de hoje:



Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Tenho tosse o tempo todo	
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	
Não sinto nenhuma pressão no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto uma grande pressão no peito	
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia (disposição)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	
PONTUAÇÃO TOTAL			

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.