



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DANIEL GOMES DA SILVA MACHADO

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA SOBRE O DESEMPENHO FÍSICO E
RESPOSTAS PSICOFISIOLÓGICAS**

DANIEL GOMES DA SILVA MACHADO

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA SOBRE O DESEMPENHO FÍSICO E
RESPOSTAS PSICOFISIOLÓGICAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Machado, Daniel Gomes da Silva.

Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o desempenho físico e respostas psicofisiológicas / Daniel Gomes da Silva Machado. - Londrina, 2018.
147 f. : il.

Orientador: Alexandre Hideki Okano.

Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2018.
Inclui bibliografia.

1. Desempenho Físico - Tese. 2. Desempenho Esportivo - Tese. 3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua - Tese. 4. Neuromodulação - Tese. I. Okano, Alexandre Hideki. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

DANIEL GOMES DA SILVA MACHADO

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA SOBRE O DESEMPENHO FÍSICO E RESPOSTAS
PSICOFISIOLÓGICAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano
Universidade Federal do ABC - UFABC

Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Leandro Ricardo Altimari
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão
Dáquer
Universidade do Estado do Rio de Janeiro -
UERJ

Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista
Universidade Federal do ABC - UFABC

Londrina, 02 de fevereiro de 2018

Dedico este trabalho a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse aqui. Especialmente a minha avó Delza, minha esposa Rebeca e aos meus sogros Álvaro e Mara, que sempre me apoiaram em todos os sentidos.

AGRADECIMENTOS

Acredito que as conquistas não são fatos isolados e sim uma construção, por isso, tenho muito o que agradecer a várias pessoas. E mesmo aquelas que não estão citadas aqui podem ter certeza da minha gratidão.

Agradeço primeiramente a Deus pelas oportunidades que tive ao longa da vida e por ter chegado aqui. Agradeço imensamente a minha avó Delza, graças a essa mulher incrível nunca me faltou amor e carinho, por ter me dado uma educação pautada em respeito e caráter, e que mesmo sem ter escolaridade nem muito menos compreender do que tudo isso se tratava, sempre me incentivou e me apoiou a estudar “para ser alguém na vida”. Com pouco ou quase nenhum recurso garantiu que eu sempre pudesse estudar e chegasse até aqui.

Agradeço a minha (agora) esposa Rebeca, por estar ao meu lado e me apoiar em todos os momentos. Estar com alguém na pós-graduação não é nada fácil, principalmente não sendo do meio. Mas ela sempre esteve ao meu lado, como namorada quando entrei no grupo de pesquisa, como noiva no mestrado e agora como esposa na reta final do doutorado. Obrigado por ser essa companheira maravilhosa que és. Agradeço também aos meus sogros Álvaro e Mara, por me apoiarem, inclusive financeiramente, para que eu pudesse cumprir as obrigações dessa jornada. Agradeço a todos os meus amigos que sempre me deram força e incentivaram a ir cada vez mais longe.

Agradeço ao professor Alexandre Okano, pela confiança no meu trabalho desde a iniciação científica, pelas oportunidades de aprendizado e crescimento profissional. Agradeço aos membros e amigos do extinto Grupo de Estudo e Pesquisa em Biologia Integrativa do Exercício (GEPEBIEX) onde tive toda a minha formação e aprendizado. A maior parte da minha construção enquanto docente e aspirante a pesquisador se deu em meio as conversas, discussões, capacitações, coletas e eventos que tivemos juntos. As amizades que construí nesse grupo transcenderam os limites da universidade e são pessoas que levarei como amigos pelo resto da vida. Agradeço em especial a Luiz (O mago/irmão), Pedro, Inácio, Samara, Paulinho (Bomba), Marília, Helô, Cinthia, André, Gertrudes, Rodrigo (O

Paper), Gabriel. Aos professores Hassan Elsangedy, Cheng Chao e Eduardo Caldas com quem tive o prazer de trabalhar e aprender muito.

Agradeço ao seu Yoshihiro Okano, a quem sou imensa e eternamente grato por abrir as portas da sua casa para receber um completo desconhecido e me acolheu como a um filho no período que morei em Londrina e com quem partilhei muito cuscuz temperado. Ao professor Edilson Cyrino que me recebeu e abriu as portas do seu grupo de pesquisa, o que possibilitou que eu tivesse um QG para ficar e estudar, e também pelo imenso aprendizado que tive em conviver com ele. O senhor é um exemplo que tento seguir e tenho imensa admiração e carinho. Agradeço também a todos os participantes do GEPEMENE por me receber e me tratar como um de seus membros sem diferenciação, assim como também as idosas do projeto de treinamento de força com quem troquei experiências de vida (na verdade mais recebi) e imenso aprendizado que obtive. Agradeço a professora Suhaila Santos por ter me recebido em seu grupo de estudo, projeto de extensão e pesquisa, na sua casa e na sua vida. O aprendizado que tive nesse contato e a experiência que tive foi inesquecível e é uma pessoa que carrego no fundo do miocárdio.

Agradeço imensamente aos meus voluntários que doaram muito do seu tempo e esforço para participar nesse estudo, sem vocês eu não teria conseguido realizar o projeto. Agradeço a professora Suellen Andrade, professor Eduardo Caldas e André Brunoni pelos ensinamentos na condução de uma revisão sistemática e meta-análise e Henrique Bortolotti por ser meu parceiro de revisão. Agradeço de coração aos meus amigos que me ajudaram com o processo de coletas, tabulação, análise de dados e revisão de escrita, especialmente ao Paulinho Bomba, Helô. Agradeço a Brain Support Corporation por ter doado o gel para EEG sem o qual as avaliações não teriam acontecido. Agradeço também a Soterix Medical pelo suporte com aspectos relativos a estimulação transcraniana por corrente contínua.

A todos o meu mais sincero e profundo agradecimento.

Machado, Daniel Gomes da Silva. **Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o desempenho físico e respostas psicofisiológicas.** 2018. 147 f. Tese de doutorado (Educação Física) – Centro de Educação Física e Esporte. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido utilizada na tentativa de melhorar o desempenho físico, contudo, os estudos têm apresentando resultados conflitantes. Na presente tese, testamos a hipótese de que (A) a ETCC melhoraria o desempenho físico e (B) a técnica de ETCC de alta-definição (ETCC-HD) seria mais eficaz que a convencional simulada para a melhoria do desempenho físico. Realizamos uma revisão sistemática nas bases de dados do PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus e SportDiscus, buscando por estudos, publicados até dezembro de 2017, que utilizaram a ETCC para melhorar o desempenho físico de adultos saudáveis. Foram incluídos 22 artigos envolvendo 393 participantes. Por meio de uma meta-análise, verificamos um efeito favorável a ETCC anódica aplicada sobre o córtex motor no aumento do tempo até a exaustão no ciclismo [diferença média (DM) = 93,41 s; intervalo de confiança (IC) 95% = 27,39 a 159,43 s]. Não foram encontrados efeitos favoráveis a ETCC para aumento na força muscular isométrica de membros superiores (DM = 22,94 s; IC 95% = -26,04 a 71,91 s) nem inferiores (DM = -1,81 s; IC 95% = -31,05 a 27,42 s). Posteriormente, realizamos um estudo experimental, onde nove atletas de ciclismo e remo do sexo masculino ($27,9 \pm 7,8$ anos; $VO_{2max} = 59,16 \pm 4,39$ ml.kg⁻¹.min⁻¹) realizaram uma avaliação da reprodutibilidade do desempenho em um teste até a exaustão (TAE) em ciclo simulador com 80% da potência máxima em teste incremental e, após, receberam ETCC anódica convencional simulada, HD ou sham sobre o córtex motor por 20 min antes do TAE. O estado psicológico basal foi similar em todas as sessões do estudo ($P > 0,16$). O desempenho no TAE apresentou excelente reprodutibilidade (CCI = 0,984; IC 95% = 0,951 a 0,995; $t = -0,228$; $P = 0,82$) com erro padrão de medida de 31,1 s e mínima diferença detectável de 15,4 s. Entretanto, não houve diferença no TAE entre a condição de ETCC-HD ($875,8 \pm 273,5$ s), convencional simulada ($854,2 \pm 235,4$ s) e sham ($802,1 \pm 251,9$ s) [$F_{(2, 14)} = 0,914$; $P = 0,42$; $\eta^2_p = 0,116$]. Alternativamente, uma análise de inferência baseada em magnitude identificou um efeito de pequena magnitude e que a ETCC-HD e convencional simulada possuem 66% e 53% de chance de ter um efeito positivo no desempenho. Também não houve modificação na frequência cardíaca, pensamentos associativos ao exercício, percepção subjetiva de esforço para os membros inferiores e corpo inteiro. Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que (A) a ETCC anódica sobre o córtex motor pode melhorar o desempenho físico em exercício cíclico de corpo inteiro, contudo, o nível de evidência é fraco; e (B) a ETCC-HD não apresenta efeito superior à ETCC convencional simulada, embora ambas apresentem uma chance plausível de melhorar o desempenho físico em exercício cíclico de corpo inteiro.

Palavras-chave: Desempenho Físico. Desempenho Esportivo. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Neuromodulação. Neurociência.

Machado, Daniel Gomes da Silva. **Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance and psychophysiological**. 2018. 147 p. Doctorate Thesis (Physical Education) – Physical Education and Sports Center. Londrina State University, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been used to boost exercise performance. However, studies have presented mixed findings. In the present study, we tested the hypothesis that (A) tDCS would improve exercise performance and (B) high-definition tDCS (HD-tDCS) would improve exercise performance to a greater extent compared a simulated conventional tDCS. Thus, we performed a systematic review of studies that used tDCS to improve exercise performance in healthy adults on the following databases: PubMed (MEDLINE), Embase, Web of Science, Scopus, and SportDiscus to December 2017. Twenty-two studies involving 393 participants were included. The meta-analysis showed a positive effect favoring the use tDCS over the motor cortex for improving the time to exhaustion in cycling (mean difference, MD = 93.41 s; 95%CI = 27.39 to 159.43 s). No effect was found favoring tDCS for improving isometric muscle strength of the upper (MD = 22.94 s; 95%CI = -26.04 to 71.91 s) or lower limbs (MD = -1.81 s; 95%CI = -31.05 a 27.42 s). Subsequently, we performed an experimental study involving nine male athletes (27.9 ± 7.8 years; 23.29 ± 1.98 kg.m⁻²; 19.57 ± 3.80 % of body fat; 59.16 ± 4.39 ml.kg⁻¹.min⁻¹ of VO_{2max}). The participants underwent an assessment of performance reliability in a time to exhaustion test (TTE) in a cycle simulator with a load of 80% of peak power. Afterwards, participants received either HD-tDCS (2.4 mA), a simulated conventional (2.0 mA), or sham tDCS (2.0 mA) over the motor cortex for 20 min, before performing a TTE. The participants presented similar baseline psychological state in all study sessions ($P > 0.16$). The performance in TTE showed an excellent reliability (ICC = 0.984; 95%CI = 0.951 to 0.995; $t = -0.228$; $P = 0.82$) with standard error of measurement of 31.1 s and minimal detectable change of 15.4 s. However, there was no difference in TTE between HD-tDCS (875.8 ± 273.5 s), simulated conventional (854.2 ± 235.4 s), or sham (802.1 ± 251.9 s) condition [$F_{(2, 14)} = 0.914$; $P = 0.42$; $\eta^2p = 0.116$]. Alternatively, a magnitude-based inference analysis showed that both simulated conventional and HD-tDCS have an effect of small magnitude and a chance of 66% and 53% of having a positive practical effect on exercise performance. In addition, there was no effect of any tDCS condition on heart rate, associative thoughts, peripheral and whole-body RPE. Therefore, the results of the present study suggest that (A) anodal tDCS applied to the motor cortex can improve exercise performance in whole-body cyclical exercise, though the level of evidence is weak; and (B) the effect of HD-tDCS is not superior to a simulated conventional tDCS on exercise performance, although both tDCS types present a possible chance to improve performance in whole-body cyclical exercise.

Key-words: Exercise Performance. Neuromodulation. Neuroscience. Sports Performance. Transcranial Direct Current Stimulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 - Fluxograma do estudo	30
Figura 1.2 - Posicionamento dos eletrodos e modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total e campo elétrico radial induzidos no córtex pela montagem da estimulação transcraniana por corrente contínua convencional simulada utilizada no presente estudo.	36
Figura 1.3 - Posicionamento dos eletrodos e modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total e campo elétrico radial induzidos no córtex pela montagem da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta-definição utilizada no presente estudo	37
Figura 1.4 - Posicionamento dos eletrodos e modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total e campo elétrico radial induzidos no córtex pela montagem de sham ativa da estimulação transcraniana por corrente contínua utilizada no presente estudo	38
Figure 2.1 - Study flow diagram	53
Figure 2.2 - Forest plot of mean difference from the comparison between anodal vs. sham transcranial direct current stimulation applied before exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the upper limbs	59
Figure 2.3 - Forest plot of mean difference from the comparison between anodal vs. sham transcranial direct current stimulation applied before exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the lower limbs	60
Figure 2.4 - Forest plot showing the mean difference from the comparison between anodal vs. sham transcranial direct current stimulation applied during exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the upper limbs	60
Figure 2.5 - Forest plot showing mean difference from the comparison between anodal vs. sham transcranial direct current	

	stimulation applied before exercise in terms of time to exhaustion in whole-body dynamic aerobic exercise	62
Figure 2.6 -	Forest plot showing mean difference from the comparison between cathodal vs. sham transcranial direct current stimulation applied before exercise in terms of time to exhaustion in whole-body dynamic aerobic exercise	62
Figure 2.7 -	Risk of bias graph (A): review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies; and risk of bias summary (B): review authors' judgments about each risk of bias item for each included study	64
Figure 3.1 -	Flowchart of the study	77
Figure 3.2 -	Flowchart of the experimental sessions	82
Figure 3.3 -	Electrode montage and finite element model predictions of cortical and radial electric field induced by the simulated conventional transcranial direct current stimulation	84
Figure 3.4 -	Electrode montage and finite element model predictions of cortical and radial electric field induced by the High-Definition transcranial direct current stimulation	85
Figure 3.5 -	Electrode montage and finite element model predictions of cortical and radial electric field induced by the active sham transcranial direct current stimulation	86
Figure 3.6 -	Response of the two best performances in the reproducibility test of the outcome measures during a time to exhaustion test in athletes	91
Figure 3.7 -	Effect of anodal simulated conventional, High-Definition, and sham tDCS on the time to exhaustion and maximum values of heart rate in a time to exhaustion test with a constant load at 80% of peak power in athletes	94
Figure 3.8 -	Effect of anodal simulated conventional, High-Definition, and sham tDCS on heart rate (A), peripheral (B) and whole-body (C) perceived exertion, and associative thoughts (D) during the time to exhaustion test with a constant load at 80% of peak power in athletes	94

Figure 3.9 - Time to exhaustion in all sessions of the study, differences in time to exhaustion between conditions, and individual responses for different transcranial direct current stimulation conditions for a time to exhaustion test in athletes97

LISTA DE TABELAS

Table 2.1 -	Characteristics of the included studies involving isometric, isokinetic or dynamic muscle strength	55
Table 2.2 -	Characteristics of the included studies involving whole-body dynamic cyclical exercise	58
Table 3.1 -	General characteristics of cyclists and rowers' athletes	79
Table 3.2 -	Sensations felt during simulated conventional, High-Definition, active sham transcranial direct current stimulation by athletes	93
Table 3.3 -	Magnitude-based inference of the effect of a simulated conventional and High-Definition transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving the time to exhaustion in athletes	95

SUMÁRIO

CAPITULO 1	16
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 OBJETIVOS	25
1.3 MÉTODOS.....	25
1.3.1 Métodos do Estudo 1 (Revisão sistemática e meta-análise)	25
1.3.1.1 Método de busca e identificação de estudos.....	26
1.3.1.2 Critérios de elegibilidade	27
1.3.1.3 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	27
1.3.1.4 Extração de dados.....	27
1.3.1.5 Análise quantitativa	28
1.3.2 Métodos do Estudo 2 (Estudo experimental).....	28
1.3.2.1 Desenho do estudo	28
1.3.2.2 Amostra	30
1.3.2.3 Avaliação antropométrica e composição corporal	31
1.3.2.4 Teste incremental de esforço máximo	33
1.3.2.5 Análise do estado psicológico	33
1.3.2.6 Estimulação transcraniana por corrente contínua	34
1.3.2.7 Teste com carga fixa até a exaustão.....	38
1.3.2.8 Percepção subjetiva de esforço.....	38
1.3.2.9 Pensamentos associativos	39
1.3.2.10 Análise da frequência cardíaca e ergoespirométrica.....	40
1.3.2.11 Análise estatística.....	40
CAPITULO 2 - Artigo 1	42
EFFECT OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON EXERCISE PERFORMANCE: A SYSTEMATIC REVIEW AND METANALYSIS	43
ABSTRACT	43
RESUMO.....	44
2.1 INTRODUCTION.....	45
2.2 METHODS.....	48
2.2.1 Protocol and Registration	48

2.2.2	Literature Review.....	48
2.2.3	Eligibility Criteria	49
2.2.4	Quality Assessment.....	49
2.2.5	Data Extraction	49
2.2.6	Quantitative Analysis	50
2.3	RESULTS.....	51
2.3.1	Overview.....	51
2.3.2	Study Characteristics.....	52
2.3.3	Main Results.....	57
2.3.3.1	tDCS for improving performance in muscle strength in isometric exercise	57
2.3.3.2	tDCS for improving performance in muscle strength in isokinetic exercise	58
2.3.3.3	tDCS for improving performance in muscle strength in dynamic exercise	59
2.3.3.4	tDCS for improving performance in whole-body dynamic cyclical exercise	59
2.3.4	Risk of Bias.....	61
2.4	DISCUSSION	63
2.5	CONCLUSIONS	68
 CAPITULO 3 - Artigo2		69
EFFECT OF HIGH-DEFINITION AND SIMULATED CONVENTIONAL TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON EXERCISE PERFORMANCE IN ATHLETES		70
ABSTRACT		70
RESUMO.....		71
3.1	INTRODUCTION.....	72
3.2	METHODS.....	75
3.2.1	Study design.....	75
3.2.2	Participants.....	76
3.2.3	Anthropometrics and Body Composition Assessment.....	76
3.2.4	Maximal Incremental Test.....	77

3.2.5	Time to exhaustion with Constant Load.....	78
3.2.6	Psychological Assessment	79
3.2.7	Transcranial Direct Current Stimulation Intervention	80
3.2.8	Perceived Exertion and Associative Thoughts.....	84
3.2.9	Heart Rate and Respiratory gas Exchange	85
3.2.10	Statistical analysis	85
3.3	RESULTS.....	87
3.3.1	Reliability of the Outcome Measures	87
3.3.1.1	TTE, HR _{max} , and VO _{2max}	87
3.3.1.1	HR, VO ₂ , associative thoughts, leg and whole-body RPE during TTE test.....	87
3.3.2	Intervention Overview	90
3.3.3	Effect of tDCS on the Main Outcome Measures	90
3.3.4	Individual data Analysis and Magnitude Based-Inference on the Effect of tDCS for Improving TTE in Athletes.....	93
3.4	DISCUSSION	96
3.5	CONCLUSIONS	102
 CAPITULO 4 - Considerações Finais		103
4.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
 REFERÊNCIAS.....		106
 APÊNDICES		118
APÊNDICE A -	Search strategy.....	119
APÊNDICE B -	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	120
APÊNDICE C -	Ficha de screening.....	123
APÊNDICE D -	Ficha de avaliação do teste incremental.....	124
APÊNDICE E -	Ficha de avaliação das sessões de reprodutibilidade.....	125
APÊNDICE F -	Ficha de avaliação das sessões experimentais.....	126
APÊNDICE G -	Distribuição dos eletrodos para as montagens de ETCC	127
APÊNDICE H -	Gráficos de concordância de Bland-Altman para o tempo até a exaustão, frequência cardíaca máxima e consumo	

	máximo de oxigênio atingido durante os testes até a exaustão com carga fixa	128
ANEXOS		129
ANEXO A -	Carta de aceite para registro na PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews	130
ANEXO B -	Parecer consubstanciado do CEP	131
ANEXO C -	Esquema de randomização do estudo experimental	136
ANEXO D -	Escala de humor de Brunel (Brums)	138
ANEXO E -	Avaliação de contraindicações e considerações especiais antes da aplicação de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	139
ANEXO F -	Questionário para medida de sensações relacionadas à estimulação transcraniana por corrente contínua (Fertonani et al., 2015)	140
ANEXO G -	Escala de percepção subjetiva de esforço (Borg 6-20)	142
ANEXO H -	Escala de pensamentos associativos	143

CAPITULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

A fadiga, definida como a redução induzida pelo exercício físico na capacidade de um músculo ou grupamento muscular de gerar força ou potência (GANDEVIA, 2001; TAYLOR et al., 2016), afeta não apenas o desempenho físico em atividades físicas e esportivas, mas também em atividades de vida diária, como caminhar, carregar sacolas ou subir lances de escadas. Nesse sentido, os mecanismos associados à fadiga têm sido objeto de estudo de diversos pesquisadores na ciência do exercício (EDWARDS; POLMAN, 2013; GANDEVIA, 2001; HILL; LONG; LUPTON, 1924; HILTY et al., 2011; MARCORA, 2008; NOAKES, 2011a; NOAKES; ST CLAIR GIBSON; LAMBERT, 2005; ST CLAIR GIBSON; NOAKES, 2004).

Nesse sentido, Hill, Long e Lupton (1924) propuseram um dos modelos de explicação do processo de fadiga mais difundidos, cuja origem estaria associada a um aumento da intensidade do exercício físico a um nível no qual o consumo de oxigênio atingiria um platô, o coração não conseguiria aumentar o débito cardíaco e fornecer de forma adequada oxigênio para a musculatura cardíaca e esquelética ativa. Além disso, haveria acúmulo de lactato e íons H^+ , aumento da acidose muscular e, conseqüentemente, falha no ciclo de contração e relaxamento muscular que, por fim, resultaria na interrupção do esforço. No entanto, esse modelo desconsiderava o papel do sistema nervoso no controle do exercício físico, aspecto que foi criticado, particularmente nas últimas duas décadas (EDWARDS; POLMAN, 2013; GANDEVIA, 2001; HILTY et al., 2011; NOAKES, 2011a; NOAKES; ST CLAIR GIBSON; LAMBERT, 2005; ST CLAIR GIBSON; NOAKES, 2004).

Mais tarde, em uma revisão compreensiva da literatura, Gandevia (2001) mostrou que o estabelecimento da fadiga era causado não apenas pela falha na maquinaria contrátil dos músculos, mas também pela incapacidade do sistema nervoso em estimulá-los adequadamente. Dessa forma, foi evidenciado que havia uma diminuição progressiva na excitabilidade dos neurônios motores alfas durante o exercício físico, que não era compensada por um aumento no comando motor, também chamado de drive neural ou descendente, de regiões hierarquicamente superiores “chefiadas” pelo córtex motor, que em última instância resultariam em fadiga (GANDEVIA, 2001). Essa diminuição progressiva no estímulo supra espinal

para os neurônios motores alfas provavelmente ocorreriam para proteger o músculo da fadiga periférica, caso contrário, a estimulação neural continuada poderia induzir um estado catastrófico onde os danos na junção neuromuscular ou na estrutura intracelular do músculo necessitaria de um tempo de recuperação exacerbado ou poderia, até mesmo, causar danos irreversíveis (GANDEVIA, 2001).

Posteriormente, St Clair Gibson e Noakes (2004) propuseram a teoria do governador central, na qual o cérebro desempenha um papel crucial tanto na regulação do exercício físico quanto no estabelecimento da fadiga. De acordo com essa teoria o cérebro age de forma antecipatória antes mesmo do início do exercício físico definindo o nível de esforço a ser empregado (ritmo) com base na duração da tarefa, condições ambientais, estado dos diferentes sistemas fisiológicos, motivação, experiência prévia, dentre outras variáveis, agindo como um mecanismo de proteção do próprio organismo (NOAKES, 2011a; ST CLAIR GIBSON; NOAKES, 2004). Adicionalmente, tais informações seriam constantemente atualizadas durante o exercício físico por um mecanismo de retroalimentação que auxiliaria a regulação do esforço de modo que o indivíduo complete a tarefa sem oferecer risco a integridade dos sistemas fisiológicos (NOAKES, 2011a; ST CLAIR GIBSON; NOAKES, 2004). Em oposição a teoria do governador central, Marcora (2008) propôs a teoria do modelo psicobiológico, onde a decisão de desengajar da tarefa (que não era entendida como fadiga, pois não haveria redução na força ou potência abaixo da demanda da tarefa) ocorreria principalmente por dois fatores: (1) quando o esforço necessário para continuar o exercício se igualasse ao máximo que o indivíduo estaria disposto a desprender em determinada tarefa e (2) quando o indivíduo acreditasse que se esforçou ao máximo e a continuação do exercício seria percebida como impossível. Nesse sentido, a motivação desempenharia um papel de suma importância (MARCORA, 2008).

Atualmente, é amplamente aceito que a fadiga, dependente do tipo e intensidade do exercício físico, podendo acontecer devido a processos que ocorrem no músculo esquelético em si, por exemplo, falha no aparato contrátil muscular, que é conhecida como “fadiga periférica”, e/ou processos no sistema nervoso central que reduziria o drive neural para os neurônios motores alfas, que é conhecida como “fadiga central” (TAYLOR et al., 2016). Esses processos ocorrem tanto em exercícios mono articulares envolvendo uma pequena massa muscular como a flexão do cotovelo, quanto em exercícios de corpo inteiro envolvendo uma grande massa muscular

como o ciclismo ou corrida (TAYLOR et al., 2016). Assim, apesar de o córtex motor ser a região cerebral intuitivamente associada ao desempenho físico por estar relacionada com a estimulação dos neurônios motores alfas (GANDEVIA, 2001; TAYLOR et al., 2016), o controle cerebral do exercício é complexo e envolve uma multiplicidade de regiões. De fato, uma série de intervenções com ação central tem mostrado efeito sobre o desempenho físico, como intervenções psicológicas, farmacológicas, nutricionais, dentre outras (NOAKES, 2012).

Dentre as áreas cerebrais que podem estar envolvidos na regulação do exercício e estabelecimento da fadiga, além do córtex motor, destacam-se: (a) o córtex pré-frontal, envolvido no processamento cognitivo e no controle do ritmo para completar uma tarefa ou na tomada de decisão de parar o exercício físico (ROBERTSON; MARINO, 2016); (b) o córtex cingulado anterior, envolvido nas respostas ao estresse, interpretação da percepção de esforço e ajuste autonômico cardiovascular (WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006); (c) o córtex insular, envolvido no controle autonômico cardiovascular, processamento emocional e sinais interoceptivos (CRAIG, 2004, 2009a, 2009b; WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006); (d) córtex sensorial, que exerce uma função inibitória sobre o drive neural do córtex motor (AMANN et al., 2008); (e) área motora suplementar, relacionada a geração da percepção de esforço (ZENON; SIDIBE; OLIVIER, 2015); (f) cerebelo, que envia estímulos excitatórios para o córtex motor, particularmente no final de uma prova, ao ultrapassar ou ser ultrapassado pelo oponente (RAUCH; SCHÖNBÄCHLER; NOAKES, 2013).

Nesse sentido, a competitividade elevada no contexto esportivo atual, onde diferenças aparentemente insignificantes separam atletas que sobem ao pódio daqueles que sequer chegam à final da competição, tem gerado uma busca crescente por fatores que protelem a fadiga e, em última instância, melhorem o desempenho físico (GREGORY; FITCH, 2007; SCHUBERT; ASTORINO, 2012), alguns indivíduos até mesmo utilizando drogas ilegais para obter vantagem (SAVULESCU; FODDY; CLAYTON, 2004). Christensen et al. (2017) demonstraram que a diferença de apenas 1% na velocidade média das provas de diferentes modalidades das olimpíadas de Londres (2012) e Rio de Janeiro (2016), com duração entre 45 s e oito minutos, alteraria as posições no pódio ou faria o quarto colocado tornar-se medalhista. Assim, considerando que o desempenho físico é influenciado por fatores físicos, fisiológicos e psicológicos (MCCORMICK; MEIJEN;

MARCORA, 2015; NEUMAYR et al., 2003; SLEIVERT; ROWLANDS, 1996) inúmeros agentes com potencial ergogênicos têm sido estudados, a exemplo da cafeína, bicarbonato de sódio e creatina (CHRISTENSEN et al., 2017; GREGORY; FITCH, 2007; JENKINS et al., 2008; JUHN, 2003; SCHUBERT; ASTORINO, 2012; SILVER, 2001). Agente ergogênico é definido como todo e qualquer mecanismo, efeito fisiológico, farmacológico ou nutricional capaz de melhorar o desempenho nas atividades físicas, esportivas ou mesmo ocupacionais (SILVER, 2001).

Recentemente, contudo, o foco dos agentes ergogênicos tem mudado para aqueles com efeito sobre o sistema nervoso, particularmente considerando que este desempenha um papel importante no desenvolvimento da fadiga e, conseqüentemente, no desempenho físico (GANDEVIA, 2001; NOAKES, 2011a, 2011b, 2012). Assim, diversas intervenções com ação central com potencial efeito sobre o desempenho físico têm sido estudadas (NOAKES, 2012; VAN CUTSEM et al., 2017) e pesquisadores têm procurado técnicas que modifiquem a atividade cerebral visando melhorar o desempenho, como *neurofeedback* e meditação (COLZATO; KIBELE, 2017; GRACZYK et al., 2014; THOMPSON et al., 2008).

Nesse contexto, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem recebido atenção crescente (ANGIUS; HOPKER; MAUGER, 2017; BANISSY; MUGGLETON, 2013; COLZATO; NITSCHKE; KIBELE, 2017; DAVIS, 2013; GAZERANI, 2017; PARK, 2017) pela portabilidade, baixo custo e facilidade de manuseio comparada a outras técnicas de neuromodulação. De modo geral, a ETCC consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (260 μ A a 2 mA) no escalpo sobre a região cerebral de interesse com o objetivo de modificar a excitabilidade neuronal, utilizando dois eletrodo com dimensões variadas (4 a 100 cm^2), por uma duração de 10 a 20 min (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2000). A ETCC “anódica” gera uma despolarização sub limiar que aumenta a excitabilidade neuronal, ao passo que a corrente “catódica” gera o efeito oposto, e esses efeitos persistem de 60 a 90 min após o fim da ETCC (KUO et al., 2013; LIEBETANZ; NITSCHKE; PAULUS, 2003; NITSCHKE; PAULUS, 2000, 2001; NITSCHKE et al., 2003a), embora, não seja capaz de gerar potencial de ação (WOODS et al., 2016). Assim, o posicionamento dos eletrodos depende da área de interesse a ser excitada ou inibida. Entretanto, é importante destacar que a utilização dos termos “anódico” e “catódico” tem sido criticada, pois a corrente elétrica não se restringe às áreas de interesse e essas nomenclaturas se referem apenas aos efeitos desejados

sobre uma determinada área alvo, mas não a outras áreas afetadas pela ETCC (GARNETT et al., 2015). Além disso, o efeito da ETCC pode variar de acordo com características individuais como variações anatômicas e funcionais, assim como características da intervenção, como o posicionamento dos eletrodos (BIKSON et al., 2010; KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; RUSSELL et al., 2017; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014).

Os mecanismos de funcionamento da ETCC estão relacionados ao aumento da eficiência neuronal (DAYAN et al., 2013; MONTE-SILVA et al., 2013; NITSCHKE et al., 2003c; PELLETIER; CICCHETTI, 2015). Pelletier et al. (2015) reportaram que a ETCC anódica (ETCCa) aumenta o nível de cálcio intracelular e conseqüentemente facilita a liberação de neurotransmissores no terminal do axônio. Adicionalmente, no neurônio pós-sináptico ocorre uma hiperpolarização de dendritos basais e soma, e uma despolarização dos dendritos apicais que aumentam as modificações iônicas mediadas pelos receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) (PELLETIER; CICCHETTI, 2015). Nesse sentido, Monte-Silva et al. (2013) demonstraram que 13 min de ETCCa aumentou excitabilidade corticoespinal de indivíduos saudáveis por até 60 min após a estimulação, enquanto com duas sessões de 13 min de ETCCa, com 20 min de intervalo, o aumento na excitabilidade se estendeu por mais de 24 h após estimulação, indicando a ocorrência de potenciação de longo prazo. Além disso, quando os participantes receberam antagonistas farmacológicos dos receptores NMDA (canal permeável a cálcio e sódio) os efeitos imediatos (minutos após ETCC) e tardio (horas após ETCC) foram abolidos (MONTE-SILVA et al., 2013). Portanto, as modificações nas propriedades iônicas neuronais e de receptores dos neurotransmissores na região estimulada explicam, ao menos em parte, os mecanismos da ETCC.

Uma série de estudos tem testado o efeito da ETCC aplicada sobre diferentes áreas cerebrais para melhorar o desempenho físico em indivíduos saudáveis (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; ANGIUS et al., 2015, 2018; BARWOOD et al., 2016; COGIAMANIAN et al., 2007; KAN; DUNDAS; NOSAKA, 2013; MUTHALIB et al., 2013; OKANO et al., 2015; VITOR-COSTA et al., 2015; WILLIAMS; HOFFMAN; CLARK, 2013). Cogiamanian et al. (2007) foram os primeiros a avaliar o efeito da ETCCa sobre o córtex motor direito no tempo até a exaustão no exercício de flexão isométrica cotovelo, em uma amostra de indivíduos

saudáveis, e demonstraram que após a ETCCa os participantes tiveram um declínio no desempenho cerca de 50% menor comparado ao sham. Esses resultados demonstraram a perspectiva de melhora no desempenho físico de indivíduos saudáveis com o uso da ETCC e impulsionaram os estudos envolvendo a utilização dessa técnica como recurso ergogênico. Esse achados foram confirmados por Abdelmoula et al. (2016), utilizando métodos similares, mostrando menor queda de desempenho na força isométrica mantida até exaustão após ETCCa.

Adicionalmente, Okano et al. (2015) foram os primeiros a avaliar o efeito da ETCCa em exercício físico dinâmico de corpo inteiro. Os autores aplicaram ETCCa sobre o córtex temporal esquerdo objetivando a estimulação do córtex insular esquerdo, uma região sub cortical associada ao controle autonômico parassimpático, em uma amostra de ciclistas de elite, previamente a realização de um teste incremental de esforço máximo (OKANO et al., 2015). Após a ETCCa os atletas atingiram uma maior potência máxima e tempo até a exaustão comparada ao sham, resultando em uma melhora de 4% no desempenho, indicando que a ETCC poderia exercer efeito ergogênico em atletas treinados (OKANO et al., 2015). Resultados similares foram encontrados por Angius et al. (2018) e Victor-costa et al. (2015), que utilizaram a ETCCa sobre a região do córtex motor equivalente a representação dos membros inferiores de forma bilateral, e verificaram um aumento de aproximadamente 21% no tempo até a exaustão em indivíduos fisicamente ativos, em teste até a exaustão com carga fixa (70% e 80% da potência pico).

Logo, considerando a possível aplicação para o aumento do desempenho esportivo, a utilização da ETCC tem sido, inclusive, sugerida como uma forma de “neurodoping” (ANGIUS; HOPKER; MAUGER, 2017; BANISSY; MUGGLETON, 2013; COLZATO; NITSCHKE; KIBELE, 2017; DAVIS, 2013; GAZERANI, 2017; PARK, 2017). Davis (2013) indicou que a ETCC pode ser utilizada no contexto esportivo tanto na fase de treinamento, onde o atleta se beneficiaria do aumento da capacidade de aprendizado motor (REIS et al., 2009; VINES; CERRUTI; SCHLAUG, 2008), quanto na fase aguda onde o “neurodoping” seria utilizado para diminuir o tempo de reação, aumentar a força (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; COGIAMANIAN et al., 2007) ou o tempo até exaustão (ANGIUS et al., 2018; OKANO et al., 2015; VITOR-COSTA et al., 2015). Entretanto, estudos posteriores não foram capazes de reproduzir os resultados positivos dos estudos supracitados (ANGIUS et al., 2015; BARWOOD et al., 2016; KAN; DUNDAS; NOSAKA, 2013; MUTHALIB et

al., 2013). Enquanto Cogiamanian et al. (2007) e Abdelmoula et al. (2016) verificaram aumento da performance em exercício físico de força isométrica, Muthalib et al. (2013) e Kan et al. (2013) não encontraram diferenças entre a ETCCa e o sham (ETCCs) utilizando o mesmo protocolo de estimulação e amostras semelhantes. Similarmente, Barwood et al., (2016) não identificou modificação no desempenho em teste contra relógio nem no tempo até a exaustão em indivíduos fisicamente ativos, estimulando a mesma área que Okano et al. (2015). Assim como, Angius et al. (2015) não encontraram aumento no tempo até a exaustão estimulando o córtex motor tal qual Victor-costa et al. (2015) e Angius et al. (2018). Assim, apesar de ser uma estratégia promissora ainda não está claro o real efeito da ETCC sobre o desempenho físico.

A divergência de resultados pode ser explicada tanto pelas diferenças metodológicas na avaliação do desempenho físico quanto pelos protocolos da ETCC. No que diz respeito a avaliação do desempenho físico, embora os estudos que envolveram testes de força isométrica utilizaram parâmetros similares, sendo realizadas duas contrações até a exaustão antes e após a ETCC com 30% a 35% da contração isométrica voluntária máxima (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; COGIAMANIAN et al., 2007; KAN; DUNDAS; NOSAKA, 2013; MUTHALIB et al., 2013), os estudos que avaliaram o desempenho em exercício físico dinâmico de corpo inteiro utilizaram protocolos variados, como teste incremental de esforço máximo (BARWOOD et al., 2016; OKANO et al., 2015), teste até a exaustão com carga fixa (ANGIUS et al., 2015, 2018; VITOR-COSTA et al., 2015), ou teste contra relógio com carga variável (BARWOOD et al., 2016). Além disso, no que diz respeito às características da ETCC, a efetividade da técnica pode ser influenciada pelo tamanho e posicionamento dos eletrodos, assim como pela intensidade, densidade e duração da corrente (BIKSON; RAHMAN; DATTA, 2012; CAPARELLI-DAQUER et al., 2012; NITSCHKE; PAULUS, 2001). Nesse sentido, os estudos envolvendo ETCC e exercício físico têm utilizado eletrodos com variações de até 10 vezes no tamanho e até duas vezes a duração de estimulação. Esses fatores podem contribuir para explicação da variabilidade nos resultados entre estudos.

Adicionalmente, estudos recentes têm focado nos fatores associados a variabilidade interindividual nas respostas à ETCC (KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). Wiethoff et al.

(2014) avaliaram o efeito da ETCC na excitabilidade corticoespinal de adultos saudáveis e demonstraram que enquanto 36% dos participantes, que responderam à ETCC, apresentaram o resultado “clássico” polaridade-dependente esperado (anódica excitatória e catódica inibitória), outros 21% apresentaram o resultado “clássico” invertido (anódica inibitória e catódica excitatória). Ainda, para 38% e 5% dos participantes ambas as polaridades foram excitatórias ou inibitórias, respectivamente (WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). Adicionalmente, Li et al. (2015) apontaram que variações anatômicas, organização funcional de circuitos locais, nível basal de função, estado psicológico, nível de neurotransmissores, sensibilidade dos receptores, estado neurofisiológico basal, e aspectos genéticos são fatores possivelmente associados à variabilidade interindividual em resposta à ETCC.

Entretanto, os preditores da responsividade à ETCC não são conhecidos, dado que por muito tempo o foco dos estudos foi avaliar para o “que” funciona, enquanto apenas recentemente começou-se a estudar para “quem”, “como” e “quando” funciona. Assim, ferramentas têm sido propostas na tentativa de diminuir a variabilidade interindividual nas respostas à ETCC. Uma dessas formas é a individualização dos parâmetros de estimulação de acordo com as características de cada participante, que seria determinado com base em imagens de ressonância magnética nuclear (KIM et al., 2014; RUSSELL et al., 2017). Entretanto, devido ao alto custo operacional uma forma mais acessível é a modelagem computacional, onde são atribuídos valores de resistividade para cada um dos componentes da cabeça (escalpo, crânio, tecido gorduroso, fluido cerebrospinal, massa cinzenta e branca, etc.) e calculado o fluxo e a densidade de corrente utilizando um modelo de elementos finitos (HOLDEFER; SADLEIR; RUSSELL, 2006; TRUONG et al., 2013). Poucos estudos envolvendo exercício físico, contudo, utilizaram esses métodos.

Vale destacar que uma das principais limitações da chamada ETCC “convencional”, caracterizada pela aplicação de corrente elétrica utilizando eletrodos retangulares com grande área de contato (~35 cm²) envolvidos em uma esponja umedecida com solução salina, é a sua baixa precisão espacial, devido ao seu fluxo de corrente elétrica difuso sobre outras regiões cobertas pelo eletrodo e em áreas cuja corrente atinge durante a passagem do eletrodo anódico para o catódico, como mostrado por estudos de modelagem computacional e neuroimagem (BORCKARDT et al., 2012; KUO et al., 2013). Para superar essa limitação, a chamada ETCC de

alta definição (ETCC-HD), que consiste na utilização de pequenos eletrodos posicionados sobre a região de interesse, foi proposta (CAPARELLI-DAQUER et al., 2012; DATTA et al., 2008, 2009; EDWARDS et al., 2013). A principal vantagem da ETCC-HD é a maior precisão de estimulação, efeito de maior magnitude e duração em comparação à ETCC convencional (DATTA et al., 2009; EDWARDS et al., 2013; KUO et al., 2013).

Datta et al. (2009), utilizando imagens de ressonância de alta resolução (1 mm³), demonstraram que a ETCC-HD tem uma precisão de estimulação em nível de giro/sulco cortical. Adicionalmente, Kuo et al. (2013) compararam o efeito da ETCC-HD e da ETCC convencional na excitabilidade corticoespinal em indivíduos saudáveis e mostraram diferenças na cinética e magnitude de aumento da excitabilidade. Enquanto a ETCCa convencional apresentava aumento no potencial evocado motor imediatamente após o fim da estimulação e decaía ao longo do tempo até desaparecer após 90 min, a ETCC-HD anódica aumentou gradativamente até atingir o pico 30 min após o fim da estimulação e o efeito na excitabilidade corticomotora perdurou por mais de duas, diminuindo após esse período mas permanecendo aumentado em relação aos níveis de repouso até seis horas após o fim da estimulação (KUO et al., 2013). Além disso, o efeito da ETCC-HD foi maior que a ETCC convencional a partir dos 25 min pós-estimulação (KUO et al., 2013).

Portanto, considerando que durante o exercício há uma diminuição progressiva na excitabilidade dos neurônios motores alfa, que não é compensada por um aumento no drive neural, o que, em última instância, reduz a estimulação das unidades motoras e resulta em fadiga (GANDEVIA, 2001; TAYLOR et al., 2016; TAYLOR; GANDEVIA, 2008), a ETCC convencional simulada poderia atuar aumentando a excitabilidade do córtex motor, facilitando o aumento do drive neural e, conseqüentemente, prolongando o tempo que o indivíduo levaria para entrar em exaustão (ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015). Adicionalmente, considerando que a ETCC-HD possui maior precisão de estimulação, magnitude e duração da modulação na excitabilidade corticoespinal (DATTA et al., 2009; EDWARDS et al., 2013; KUO et al., 2013), seria esperado que esta aumentasse ainda mais a excitabilidade do córtex motor, resultando em uma sustentação prolongada do drive neural para os neurônios motores alfas e, assim, protelar a fadiga por um tempo ainda maior que a ETCC convencional simulada. Nesse sentido, a utilização de novas tecnologias e conhecimentos, como a utilização da

ETCC-HD e de modelos computacionais para ajustes dos parâmetros de estimulação, pode potencializar os possíveis efeitos da ETCC sobre o desempenho físico.

1.2 OBJETIVOS

Foi adotado o modelo escandinavo para a presente tese, no qual a contextualização do problema dá origem a diferentes objetivos, que são analisados por meio da redação de artigos diferentes. Os títulos e objetivos dos artigos derivados da presente tese são descritos abaixo:

Estudo 1: Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o desempenho físico: uma revisão sistemática com meta-análise.

Objetivo: Analisar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise os efeitos da ETCC sobre o desempenho em exercício físico aeróbio dinâmico de corpo-inteiro e exercício físico de força muscular;

Estudo 2: Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição e convencional simulada sobre o desempenho em exercício físico aeróbio em atletas.

Objetivo: Comparar o efeito da ETCC-HD e ETCC convencional simulada aplicada sobre o córtex motor no desempenho em exercício físico aeróbio, percepção de esforço, pensamentos associativos e frequência cardíaca em atletas.

1.3 MÉTODOS

1.3.1 Métodos do Estudo 1 (Revisão sistemática e meta-análise)

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com meta-análise seguindo as recomendações da Cochrane Collaboration (GREEN; HIGGINS, 2011), que

envolve o processo de revisão da literatura, seleção dos artigos elegíveis de acordo com os critérios de inclusão/exclusão, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, extração de dados das medidas de desfecho e variáveis relevantes e a síntese quantitativa dos resultados. A revisão foi apresentada de acordo com as recomendações propostas pelo PRISMA (LIBERATI et al., 2009). O protocolo da presente revisão foi registrado na plataforma da PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews* (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) sob o número de registro CRD42017076546 (Anexo A – Carta de aceite do registro de revisão sistemática) e encontra-se publicamente disponível (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=76546).

1.3.1.1 Método de busca e identificação de estudos

Foi realizada uma busca sistemática, sem restrição de idiomas (apenas artigos em inglês foram encontrados), nas bases de dados a seguir: MEDLINE (Pubmed), Embase, Scopus, Web of Science e Sport Discus, desde a primeira data disponível até 5 de dezembro de 2017. As buscas foram realizadas utilizando as seguintes palavras-chaves: "exercise tolerance" OR "exercise" OR "fatigue" OR "physical exertion" OR "physical endurance" OR "athletic performance" AND "transcranial direct current stimulation" OR "tDCS" OR "HD-tDCS" (Apêndice A – estratégia de busca por base de dados). Todos os termos foram retirados da lista do *Medical Subject Headings* (MeSH). Adicionalmente, foram realizadas buscas nas referências dos artigos incluídos e artigos de revisão por artigos potencialmente relevantes e que não foram encontrados na busca nas bases de dados.

Seguindo as recomendações da Cochrane Collaboration (GREEN; HIGGINS, 2011), os títulos e resumos dos estudos encontrados na literatura foram analisados por dois avaliadores de forma independente. A versão completa dos estudos potencialmente relevantes foi obtida e selecionados aqueles que atenderam aos critérios de inclusão. As discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso e, quando necessário, foi incluído um terceiro avaliador.

1.3.1.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos com textos completos: (a) que avaliaram adultos saudáveis; (b) que aplicaram a ETCC para melhoria do desempenho físico; (c) que apresentaram uma condição sham/controle; (d) que realizaram teste de esforço de natureza exaustiva em exercícios de força muscular (isométrica, isocinética ou dinâmica) ou exercícios cíclicos de corpo-inteiro; (e) que forneceram dados de pelo menos uma das medidas de desfecho (no manuscrito ou após solicitação. A concordância entre os avaliadores foi analisada pelo coeficiente Kappa que mostrou uma excelente concordância ($k = 0,85$; $p < 0,0001$).

1.3.1.3 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos (risco de viés) foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration (GREEN; HIGGINS, 2011), em relação as características que podem afetar a qualidade dos estudos: (a) avaliação do processo de randomização; (b) alocação dos participantes; (c) cegamento dos participantes e avaliadores; (d) apresentação incompleta de dados dos desfechos; (e) descrição seletiva de resultados; e (e) outros vieses. A cada um desses itens foi julgado como apresentando “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” ou “risco de viés desconhecido”. Esse julgamento foi realizado utilizando a tabela de característica dos estudos contida no software Review Manager 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre), na qual também foi incluída uma descrição do que foi reportado a respeito de cada tópico em cada estudo. Um sumário geral do julgamento do risco de viés foi apresentado para cada estudo e cada desfecho, assim como pelo julgamento geral por desfecho para todos os estudos.

1.3.1.4 Extração de dados

Foram extraídos dados relativos a aspectos metodológicos e das variáveis de desfecho: número amostral, características dos participantes (idade, nível de

atividade física/treinamento, tipo de treino), número e razão de abandono, características da intervenção (posicionamento dos eletrodos, intensidade, densidade e duração da ETCC), efeitos colaterais e adversos. Em relação às variáveis de desfecho foram extraídos os seguintes dados: tempo até exaustão em exercício físico cíclico de corpo-inteiro e isométrico, força muscular em exercícios isométricos, isocinéticos e dinâmicos.

1.3.1.5 Análise quantitativa

As análises foram estratificadas por desfecho e os estudos individuais combinados em uma meta-análise. Foram realizadas meta-análises separadas de acordo com a área cerebral estimulada, o tipo de teste físico utilizado e/ou membros corporais envolvidos.

A comparação das variáveis contínuas foi realizada por meio do cálculo da diferença média (DM) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Chi^2 e I^2 ($P < 0,10$ e $I^2 > 75\%$ foi considerado como estatisticamente significativa), juntamente com a inspeção visual do *forest plot*. Foi utilizado o modelo de efeito randômico. Quando foi detectado heterogeneidade substancial (Chi^2 , $P < 0,10$; $I^2 > 75\%$) ou na impossibilidade da realização da meta-análise, os dados foram apresentados de forma descritiva. Todas as análises quantitativas foram realizadas utilizando o software *Review Manager* versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre).

1.3.2 Métodos do Estudo 2 (Estudo experimental)

1.3.2.1 Desenho do estudo

Este estudo foi randomizado, controlado, com delineamento cruzado, simples cego, que foi dividido em duas fases: (1) avaliação da reprodutibilidade do desempenho físico e (2) comparação do efeito da ETCC convencional simulada e da ETCC-HD sobre o desempenho físico. Após entrevista para seleção de amostra, que

foi realizada utilizando aplicativo de mensagens, as avaliações foram realizadas ao longo de pelo menos seis visitas ao laboratório. Na primeira visita foi confirmado se os indivíduos atendiam aos critérios de inclusão, apresentavam alguma contraindicação para a aplicação da ETCC, e foi solicitada a assinatura do TCLE. Adicionalmente, foram registradas informações pessoais para caracterização da amostra (nome, idade, data de nascimento, modalidade de treino/competição, tempo de treino na temporada atual e total). Também foram tomadas as medidas antropométricas e realizado o teste incremental de esforço máximo em um ciclo simulador.

Em todas as visitas seguintes os participantes realizaram testes até a exaustão com carga fixa (TAE) com 80% da potência atingida no teste incremental. Inicialmente, foi testada a reprodutibilidade do desempenho no TAE onde os participantes realizaram o teste por um número de sessões suficientes para que ocorresse uma estabilização da performance, definida como uma variação entre os dois melhores tempos $\leq 10\%$. Nas três últimas visitas (experimentais), os indivíduos realizaram em ordem aleatória e contrabalanceada o TAE precedido pela ETCC (convencional simulada, HD, sham). O esquema de randomização foi gerado utilizando a web site Randomization.com (<http://www.randomization.com/>), utilizando permutações randômicas balanceadas (Anexo C). No início de todas as sessões do estudo os participantes responderam a um questionário para avaliação do estado psicológico basal. Durante os testes físicos foi avaliada a frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço (PSE) periférica e de corpo-inteiro, pensamentos associativos ao exercício físico, além do tempo até a exaustão. Um resumo do desenho do estudo é apresentado na figura 1.1. Os testes foram realizados com um intervalo mínimo de 48 h, para evitar possíveis efeitos residuais das sessões anteriores, e máximo de uma semana entre as sessões. Todos os sujeitos foram avaliados no mesmo turno do dia para evitar efeito das variações circadianas em uma sala com temperatura controlada entre 22 e 24°C.

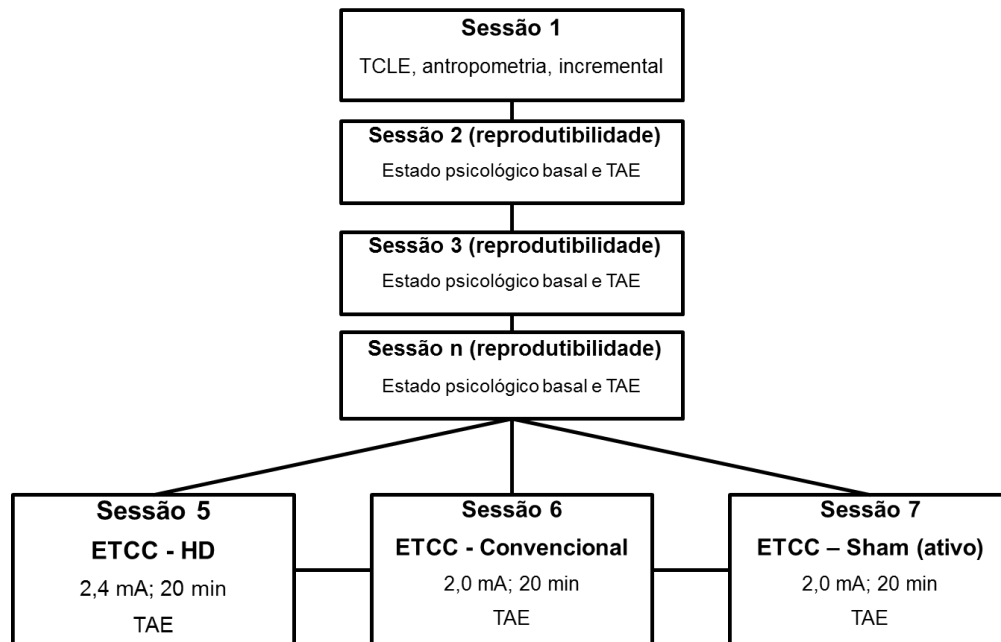


Figura 1.1 Fluxograma do estudo. ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; ETCC-HD = estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição; mA = miliampere; TAE = teste até a exaustão; TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido; nota: a ordem das sessões 5, 6 e 7 foi randomizada.

1.3.2.2 Amostra

A amostra foi composta atletas de ciclismo e remo, do sexo masculino com idades de 18 a 41 anos: 14 atletas completaram a fase de avaliação da reprodutibilidade do desempenho e nove completaram ambas as fases. Cinco participantes completaram a fase de avaliação da reprodutibilidade, mas não a fase experimental, dos quais dois não deram justificativas e três desistiram devido a indisponibilidade de horários. Apesar de os testes terem sido realizados em ciclo ergômetro, o que não corresponde a especificidade da modalidade de todos os atletas, os remadores utilizavam o ciclismo como forma complementar de treino, e por isso eram familiarizados a essa forma de exercício. O número de participantes para a segunda fase do estudo foi determinado com base em um cálculo amostral realizado *a priori* considerando os resultados de um estudo prévio com desenho experimental similar (VITOR-COSTA et al., 2015). Foi realizado um cálculo

considerando como desfecho principal o tempo até a exaustão, para uma ANOVA com medidas repetidas e desenho de estudo cruzado (*within factor*) com tamanho do efeito (η^2 parcial ao quadrado) = 0,45; α = 0.05; poder do estudo = 0.80; número de grupos = 1; número de medidas = 3. O cálculo foi realizado no software Gpower versão 3.1.9.2 (Universität Kiel, Kiel, Alemanha) utilizando a opção “como no SPSS”. De acordo com os resultados do cálculo amostral o número amostral ideal seriam necessários no mínimo nove participantes. O tamanho do efeito adotado foi cerca de um terço do obtido no estudo de Vitor-Costa et al. (2015) (η^2 parcial ao quadrado = 0,65), pois esperávamos que o tamanho do efeito fosse menor, considerando que no estudo citado foi avaliada uma amostra de indivíduos fisicamente ativos e que no presente estudo seriam incluídos atletas.

Os critérios de inclusão adotados foram: realizar treinamento físico com finalidade competitiva há pelo menos seis meses, não ser portador de doenças cardiovasculares, osteoarticulares que impedisse a realização dos testes, neurológicas ou psiquiátricas auto reportada, e não fazer uso de medicamentos que tenham efeito sobre o sistema nervoso central (citalopram, anfetaminas, L-dopa, sulpirida, pergolida, lorazepam, rivastigmina, flunarizina e carbamazepina). Os critérios de exclusão foram: abandono voluntario ou impossibilidade de análise dos resultados devido à perda de dados.

Os participantes foram recrutados a partir da divulgação de informação relativas ao estudo em mídias sociais. Todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice B), de acordo com o preconizado na Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre as recomendações éticas referentes à realização de pesquisas envolvendo seres humanos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, com base no parecer número 2.363.003 (CAAE: 73743317.6.0000.5537; Anexo B).

1.3.2.3 Avaliação antropométrica e composição corporal

Foram aferidas a massa corporal (em quilogramas) e a estatura (em metros) utilizando uma balança digital com estadiômetro acoplado com precisão de 0,1 kg e 0,01 m, respectivamente (Welmy[®], W110H, Santa Bárbara d’Oeste, SP, Brasil). O

índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão entre a massa corporal e o quadrado da estatura (kg.m^{-2}).

Adicionalmente, a composição corporal foi avaliada por meio de um escaneamento de corpo inteiro utilizando a técnica de absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA; Lunar Prodigy, GE Medical System, Madison, WI, USA). Previamente às avaliações, foi realizada a calibração do equipamento de acordo com as recomendações do fabricante. Os participantes foram avaliados trajando roupas leves, sem calçados ou objeto metálico junto ao corpo. Os participantes permaneceram deitados e imóveis sobre a mesa do equipamento até finalização da medida, na posição supina, com as mãos pronadas, tornozelos aduzidos e em flexão plantar. Essa avaliação teve duração de no máximo oito minutos de acordo com a estatura e massa corporal do participante. Foram obtidas informações relativas à massa livre de gordura (MLG), massa gorda (MG), e massa óssea (MO) totais geradas pelo software do aparelho. Quando necessário, foram realizados ajustes nas linhas que demarcavam cada segmento corporal de acordo com pontos anatômicos específicos, seguindo as instruções disponíveis no manual do aparelho.

A avaliação da qualidade das medidas foi realizada com 14 homens fisicamente ativos e atletas ($25,4 \pm 5,9$ anos), dos quais sete compuseram a amostra do presente estudo e os demais foram pareados de acordo com a massa corporal e percentual de gordura aos demais indivíduos que compuseram a amostra. Todas as medidas apresentaram uma excelente reprodutibilidade ($\text{ICC} \geq 0,991$). O coeficiente de correlação intraclassa (ICC), erro padrão de medida (EPM), mínima diferença detectável (MDD) e coeficiente de variação (CV) são apresentados a seguir: **massa corporal** ($\text{ICC} = 1,00$; $\text{EPM} = 0,000$; $\text{MDD} = 0,0$; $\text{CV} = 15,8$); **estatura** ($\text{ICC} = 0,999$; $\text{EPM} = 0,002$; $\text{MDD} = 0,14$; $\text{CV} = 4,47$); **massa magra** ($\text{ICC} = 0,998$; $\text{EPM} = 0,384$; $\text{MDD} = 1,718$; $\text{CV} = 14,9$); **massa gorda** ($\text{ICC} = 0,995$; $\text{EPM} = 0,374$; $\text{MDD} = 1,694$; $\text{CV} = 36,6$); **massa isenta de gordura** ($\text{ICC} = 0,998$; $\text{EPM} = 0,410$; $\text{MDD} = 1,774$; $\text{CV} = 15,0$); **massa óssea** ($\text{ICC} = 0,999$; $\text{EPM} = 0,020$; $\text{MDD} = 0,392$; $\text{CV} = 20,1$); **gordura corporal** ($\text{ICC} = 0,992$; $\text{EPM} = 0,471$; $\text{MDD} = 1,902$; $\text{CV} = 27,2$).

1.3.2.4 Teste incremental de esforço máximo

O teste incremental de esforço máximo foi realizado em um ciclo simulador (Velotron Dynafit Pro, RacerMate, Seattle, USA). O teste foi iniciado com 100 W seguida por incrementos de 50 W a cada dois minutos. A configuração do ciclo simulador (altura e distância horizontal do selim e guidão) foi ajustada pelo próprio participante e as informações foram registradas para reprodução nas sessões subsequentes. Os participantes também foram autorizados a trazer selim e pedais próprios. Durante cada teste a FC e as variáveis respiratórias foram mensuradas continuamente. O teste foi interrompido por exaustão voluntária ou quando o participante não foi capaz de manter uma cadência mínima de 60 rpm por mais de cinco segundos. Ao final de cada estágio os participantes reportavam PSE e pensamentos associativos.

1.3.2.5 Análise do estado psicológico

No início de todas as sessões do estudo, o estado psicológico dos participantes foi determinado por meio da escala de humor de Brunel (BRUMS) (ROHLFS et al., 2008; TERRY; LANE; FOGARTY, 2003) (Anexo D). A avaliação do estado de humor basal foi realizada considerando que este influencia o desempenho físico (BEEDIE; TERRY; LANE, 2000). A escala de humor de Brunel contém 24 indicadores simples de humor, tais como as sensações de raiva, disposição, nervosismo e insatisfação que são perceptíveis pelo indivíduo que está sendo avaliado. As 24 afirmações são divididas em seis domínios: vigor, fadiga, tensão, depressão, confusão e raiva (ROHLFS et al., 2008). Cada domínio é composto por quatro indicativos de humor e o escore para cada domínio pode variar de 0 a 16 pontos. As respostas foram fornecidas em escala do tipo *likert* de 5 pontos (0 = nada; 1 = um pouco; 2 = moderadamente; 3 = bastante; 4 = extremamente) e o questionário levou cerca de dois minutos para ser preenchido. A análise foi realizada mediante a comparação da pontuação de cada domínio.

1.3.2.6 Estimulação transcraniana por corrente contínua

Nas sessões experimentais, os testes de TAE foram precedidos pela ETCC anódica convencional simulada, HD ou sham, que foram aplicadas em ordem randomizada e contrabalanceada. A aplicação da ETCC foi realizada de modo que os participantes não tinham conhecimento de qual tipo de estimulação estavam recebendo. Os participantes foram informados que o objetivo do estudo era avaliar o efeito da estimulação no desempenho físico, mas não foram informados que haveria uma sessão sham.

A ETCC foi aplicada utilizando um estimulador elétrico transcraniano digital (MxN, Soterix Medical, Nova York, NY, EUA) com eletrodos circulares de uma combinação de Ag/AgCl, com diâmetro externo de 11 mm e interno de cinco milímetros. Os eletrodos foram presos a cabeça dos participantes por uma touca de EEG (Acticap; Brain Products, Munich, Germany) contendo fixadores plásticos para estabilização dos eletrodos. Os fixadores eram preenchidos com aproximadamente dois mililitros de gel condutor para ETCC-HD (Soterix Medical, New York, NY, USA) com área de contato gel-pele de aproximadamente 3.24 cm². O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional de EEG 10/20. Inicialmente, foi medida a circunferência da cabeça dos participantes para determinar o tamanho e correto posicionamento da touca. Em seguida, antes da colocação do gel, o cabelo abaixo do fixador dos eletrodos foi gentilmente movido para o lado, de forma que o escalpo ficasse visível. A aplicação de ETCC foi realizada apenas quando a impedância estiver abaixo de 30 KOhm.

Todas as montagens de estimulação utilizadas no presente estudo foram baseadas em um modelo de fluxo de corrente elétrica no cérebro, baseado em um método dos elementos finitos, obtida por meio de modelagem computacional. A figura 1.2 a 1.4 apresentam o campo elétrico total e o campo elétrico radial, que considera se o sentido da corrente é entrando ou saindo do cérebro, induzidos pela ETCC para as três montagens. Optou-se por utilizar apenas a ETCC anódica, pois a estimulação catódica não modifica a excitabilidade corticoespinal de neurônios que inervam os membros inferiores (JEFFERY et al., 2007), além disso, os estudos que incluíram esse tipo de estimulação não verificaram modificação no desempenho físico (ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015).

ETCC convencional simulada: a montagem de ETCC convencional utilizada no presente estudo foi simulada baseada nos parâmetros de estimulação utilizada no estudo de Vitor-Costa (2015), utilizando eletrodos circulares da ETCC-HD para simular a eletrodos retangulares anódico de 36 cm², posicionado sobre a representação motora dos membros inferiores e catódico de 35 cm², posicionado sobre o protuberância occipital. Esse procedimento foi adotado para evitar que os participantes percebessem diferenças entre as condições de estimulação. Foi aplicada a ETCC convencional simulada com corrente anódica com intensidade de 2,0 mA sobre o córtex motor primário utilizando nove eletrodos circulares por 20 min. A localização e intensidade de corrente de cada eletrodo é descrita a seguir: C1, Cz, C2, CP1, CPz, CP2 (0,33 mA) e PO3, POz, PO4 (-0,67 mA). A modelagem computacional para montagem convencional simulada utilizada no presente estudo é apresentada na figura 1.2.

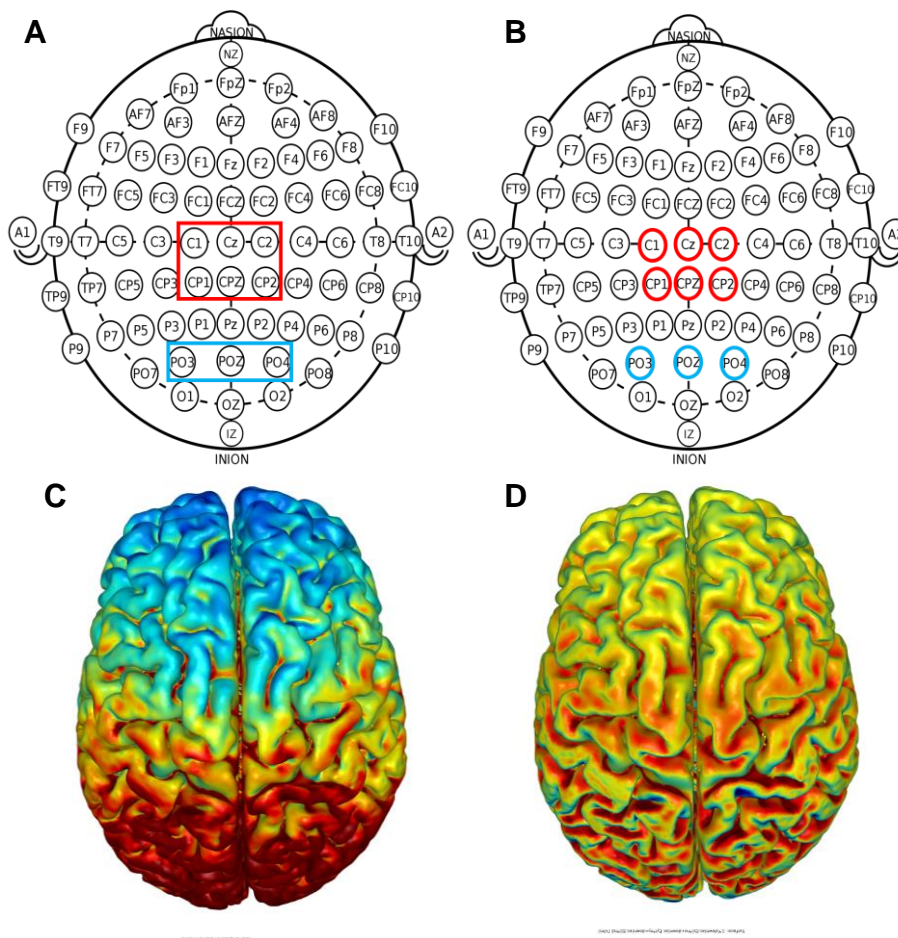


Figura 1.2 Posicionamento dos eletrodos retangulares da montagem convencional utilizada como referência (A) e posicionamento dos eletrodos circulares da

estimulação convencional simulada utilizada no presente estudo (vermelho = anódico; azul = catódico). Modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total (C) e campo elétrico radial (D) induzidos no córtex pela estimulação transcraniana por corrente contínua convencional simulada. A intensidade do campo elétrico usada para as figuras C e D foi de 0,30 V/m (azul = zero corrente; vermelho = pico de corrente). O campo elétrico radial (D) leva em consideração a direção da corrente, se está entrando ou saindo do córtex (azul = pico de corrente saindo do córtex; verde = nenhuma corrente; vermelho = pico de corrente penetrando o córtex).

ETCC-HD: a ETCC-HD foi aplicada com corrente anódica com intensidade de 2,4 mA sobre o córtex motor primário utilizando nove eletrodos circulares por 20 min. A localização e intensidade de corrente de cada eletrodo é descrita a seguir: C3 (-0,4 mA), C4 (-0,4 mA), Cz (0,8 mA), FC1 (-0,4 mA), FC2 (-0,4 mA), C1 (0,8 mA), C2 (0,8 mA) P1 (-0,4 mA), P2 (-0,4 mA). A montagem da ETCC-HD foi planejada de forma que fosse gerado o maior campo elétrico possível na representação motora dos membros inferiores (Figura 1.3).

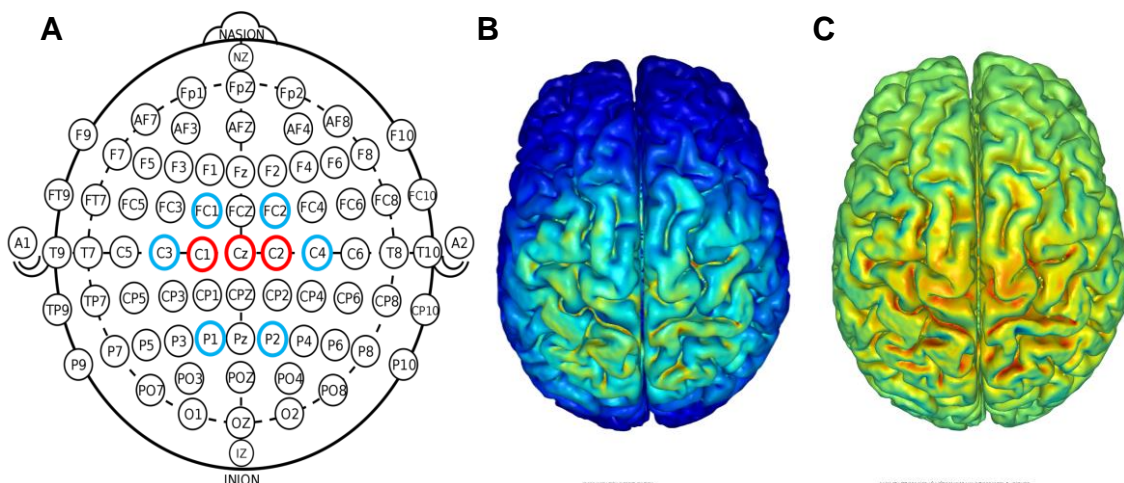


Figura 1.3 Posicionamento dos eletrodos circulares para a montagem de estimulação de alta-definição (A) utilizada no presente estudo (vermelho = anódico; azul = catódico). Modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total (B) e campo elétrico radial (C) induzidos no córtex pela estimulação transcraniana por corrente contínua de alta-definição. A intensidade do campo

elétrica usada para as figuras B e C foi de 0,30 V/m (azul = zero corrente; vermelho = pico de corrente). O campo elétrico radial (D) leva em consideração a direção da corrente, se está entrando ou saindo do córtex (azul = pico de corrente saindo do córtex; verde = nenhuma corrente; vermelho = pico de corrente penetrando o córtex).

ETCC sham: adotou-se uma condição sham ativa com intensidade de 2 mA por 20 min, seguindo a mesma distribuição de eletrodos que a ETCC-HD, mas com configuração de corrente diferente, a saber: C3 (-0,1 mA), C4 (-0,1 mA), Cz (-1,2 mA), FC1 (-0,2 mA), FC2 (-0,2 mA), C1 (1,0 mA), C2 (1,0 mA), P1 (-0,1 mA), P2 (-0,1 mA). As sensações causadas por esse tipo de montagem não difere da montagem experimental, com a diferença que parte da corrente fica no escalpo e não penetra o córtex cerebral (RICHARDSON; FILLMORE; DATTA, 2014).

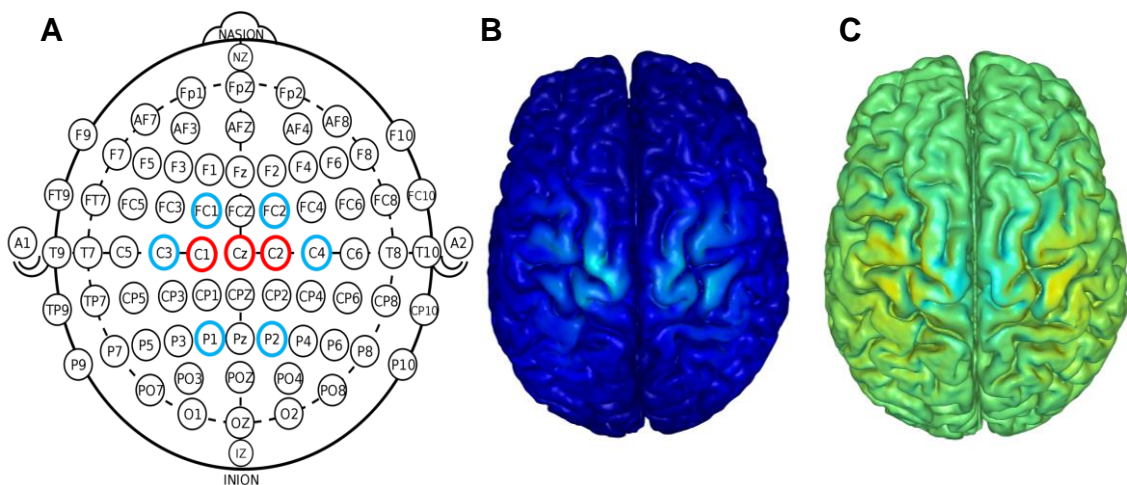


Figura 1.4 Posicionamento dos eletrodos circulares para a montagem sham ativa (A) utilizada no presente estudo (vermelho = anódico; azul = catódico). Modelagem computacional de elementos finitos do campo elétrico total (B) e campo elétrico radial (C) induzidos no córtex pela estimulação transcraniana por corrente contínua sham. A intensidade do campo elétrico usada para as figuras B e C foi de 0,30 V/m (azul = zero corrente; vermelho = pico de corrente). O campo elétrico radial (D) leva em consideração a direção da corrente, se está entrando ou saindo do córtex (azul = pico de corrente saindo do córtex; verde = nenhuma corrente; vermelho = pico de corrente penetrando o córtex).

Para avaliação do cegamento dos participantes quanto à condição de estimulação, ao final de cada sessão experimental os participantes responderam ao questionário proposto por Fertoni et al. (2015). Esse questionário avalia a percepção, início, duração e influência sobre o desempenho das sensações relativas à ETCC, assim como a ocorrência de efeitos colaterais e/ou adversos (Anexo F).

1.3.2.7 Teste com carga fixa até a exaustão

Em ambas as fases, de reprodutibilidade e experimental, os participantes realizaram um TAE com carga fixa com 80% da potência máxima atingida no teste incremental. O teste foi interrompido devido à exaustão voluntária ou incapacidade de manter a cadência acima de 60 rpm por mais de cinco segundos, apesar de forte estímulo verbal. O teste foi realizado em um ciclo simulador (Velotron Dynafit Pro, RacerMate, Seattle, USA) com as mesmas configurações individuais estabelecidas pelo participante no teste incremental (selim e guidão).

Durante o teste a FC foi continuamente monitorada e a cada minuto os participantes reportaram a PSE, pensamentos associativos ao exercício físico. Adicionalmente, o software utilizado para controlar o ciclo simulador registrava automaticamente as informações relativas a cadência, velocidade e potência. Ao final, o tempo até a exaustão em segundos foi registrado como último momento no qual a cadência estava igual a 60 rpm.

A escolha da utilização de uma variação $\leq 10\%$, na fase de avaliação da reprodutibilidade e estabilização do desempenho, se deu devido ao fato de que no estudo de Jeukendrup et al. (1996) foi verificado uma variação de 26,6% no desempenho em TAE de triatletas e ciclistas competitivos ou reacionais. Assim, optamos por utilizar uma variação aproximadamente um terço menor para darmos maior confiabilidade aos resultados do presente estudo.

1.3.2.8 Percepção subjetiva de esforço

A cada minuto, os participantes reportaram a PSE para os membros inferiores e corpo-inteiro, que foi estimada utilizando a escala de Borg de 15 pontos (Anexo G).

A escala mensura a força ou trabalho físico exercido, e as instruções foram dadas de acordo com as sugestões de Pandolf (1982) e Noble et al. (1983). Os participantes receberam instruções padronizadas e foram familiarizados com a escala por meio de um processo de ancoragem de memória na primeira sessão do estudo e o teste incremental foi utilizado como forma de ancoragem prática de como reportar a PSE. Além disso, antes do início de cada sessão os participantes foram novamente lembrados do que a escala mensura e como reportá-la.

1.3.2.9 Pensamentos associativos

Durante os testes físicos os participantes também reportaram, a cada minuto, seus pensamentos associativos, que são definidos como aqueles diretamente associados aos sintomas corporais (BADEN et al., 2005). Os pensamentos associativos são uma medida do foco de atenção durante o exercício e é um importante modulador das respostas psicológicas ao exercício físico (BIGLIASSI, 2015). Para medida dos pensamentos associativos foi utilizada uma escala numerada de 0 a 100%, onde 100% representa apenas pensamentos associativos (Anexo H). Os pensamentos dissociativos são considerados como aqueles que distraem o sujeito do exercício físico que está sendo realizado e direcionam a fatores externos, e são mensurados como o restante do percentual não descritos como associativos (BADEN et al., 2005). Os participantes receberam instruções padronizadas e foram familiarizados com a escala por meio de um processo de ancoragem de memória na primeira sessão do estudo e o teste incremental foi utilizado como forma de ancoragem prática de como reportar os pensamentos associativos. Além disso, antes do início de cada sessão os participantes foram novamente lembrados do que a escala mensura e como reporta-la. Adicionalmente, caso o participante apresentasse dúvida ou inconsistência nas respostas, foram fornecidas explicações adicionais até que o participante compreendesse a forma correta de utilizar a escala.

1.3.2.10 Análise da frequência cardíaca e ergoespirométrica

Em todas as sessões, a FC foi avaliada através de um monitor cardíaco digital que registra a FC batimento-a-batimento (RS800cx, Polar Electro[®], Kempele, Finlândia). O eletrodo com transmissor foi prendido ao tórax dos sujeitos, posicionado na altura do osso esterno, após aplicação de água para facilitar a transdução do sinal. Os dados foram registrados e transmitidos continuamente desse eletrodo para um relógio colocado próximo ao sujeito, e posteriormente, os dados foram transmitidos para um computador para análises posteriores. Foi analisada a FC a cada minuto e maior valor atingido durante os testes foi considerado como a FC máxima (FC_{max}).

No teste incremental e nas sessões de reprodutibilidade, as medidas respiratórias foram realizadas utilizando um analisador de gases computadorizado (Quark CPET, Cosmed, Roma, Itália) com sistema de análise respiração-a-respiração. O equipamento foi calibrado antes de cada teste de acordo as recomendações do fabricante. Foi aplicada uma média de 15 s para as variáveis respiratórias. O maior valor atingido em um intervalo de 15 s durante o teste incremental foi considerado como o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) e a média dos últimos 15 s de cada minuto do TAE foi utilizada para análise.

1.3.2.11 Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. A forma de apresentação dos dados e testes estatísticos utilizados foi adotada de acordo com distribuição paramétrica ou não paramétrica dos dados. A estatística descritiva foi utilizada para apresentação das variáveis do estudo, utilizando média e desvio padrão ou mediana e intervalo entre quartis. Nas sessões de avaliação da reprodutibilidade do desempenho físico, o teste t para amostras pareadas foi utilizado para comparar o TAE, FC_{max} e VO_{2max} , e o teste de Wilcoxon para comparar o estado de psicológico basal entre os dois TAE durante a fase avaliação da reprodutibilidade. A reprodutibilidade do desempenho no TAE foi avaliada pelo o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) com intervalo de

confiança de 95% (IC95%). Além disso, foi calculado o erro padrão de medida [EPM = $SD \times \sqrt{(1-r)}$] e a mínima diferença detectável [MDD = $1.96 \times \sqrt{(2 \times SEM)}$]. A concordância entre as medidas foi avaliada pelo teste de Bland-Altman (1986), onde a diferença entre duas medidas (M1 - M2) são plotadas no eixo X e média das duas medidas [(M1 + M2) / 2] são plotadas no eixo Y, para cada participante. A concordância foi confirmada quando a linha de igualdade estava entre o IC95% da média das diferenças.

A homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. A análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas foi utilizada para comparar o TAE e a FC_{max} nas sessões experimentais. Além disso, a ANOVA two-way com medidas repetidas foi utilizada para comparar a FC, VO_2 , pensamentos associativos, PSE periférica e de corpo-inteiro durante o TAE tanto na fase de reprodutibilidade quanto durante as sessões experimentais. Foram utilizados como fatores de comparação o teste (TAE 1 ou TAE 2) na fase de reprodutibilidade ou a condição de ETCC (convencional simulada, HD ou sham) para as sessões experimentais, e o tempo de teste para ambos. O teste de Mauchly foi utilizado para avaliar a esfericidade dos dados e, quando esta foi violada, a correção de Greenhouse-Geisser foi utilizada. Quando detectados valores significantes de F, o *post hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificação pontual das diferenças. O eta quadrado parcial (η^2p) foi reportado como medida do tamanho do efeito. Adicionalmente, o teste de Friedman foi utilizado para comparar o estado de psicológico basal e as sensações relativas à ETCC. Foi adotado um $P \leq 0,05$. O pacote estatístico Statistica[®] 8.0 foi utilizado para as análises.

Finalmente, foram realizadas comparações utilizando a análise de inferência baseada na magnitude para avaliar a probabilidade da ETCC de ter um efeito prático positivo, trivial ou negativo no TAE (HOPKINS et al., 2009). Esta análise foi realizada utilizando a planilha disponível (<http://www.sportsci.org/resource/stats/index.html>) (HOPKINS, 2006) e a magnitude do efeito foi interpretada de acordo com o recomendado por Hopkins (2009).

CAPITULO 2

Artigo 1

EFFECT OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON EXERCISE PERFORMANCE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a neuromodulatory technique that has been tested to improve physical and cognitive performance within diverse contexts and health conditions. Particularly in healthy individuals, tDCS have been used to improve exercise performance, though protocol and results are mixed. The aim of this systematic review and meta-analysis (SRMA) was to analyze the effect of tDCS for improving exercise performance in healthy adults. **Methods:** We performed an SRMA, searching into the following databases until 5 December 2017: PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, SCOPUS, and SportDiscus. We included full-text articles that used tDCS for exercise performance improvement in healthy adults. We compared the effect of anodal (anode near nominal target) and cathodal (cathode near nominal target) tDCS to a sham/control condition on the outcome measure (performance in isometric, isokinetic or dynamic strength exercise and whole-body dynamic cyclical exercise). This SRMA was registered in PROSPERO under the ID number: CRD42017076546. **Results:** We included 22 studies with 393 participants in the qualitative synthesis and 11 studies with 236 participants in the meta-analysis. The motor cortex (M1) was the main nominal target of tDCS (n = 16; 72.5%), but there were also studies targeting dorsolateral prefrontal cortex (n = 2; 9.1%), left temporal cortex (n = 3; 13.6%), and both motor and lateral prefrontal cortex (n = 1; 4.5%). The meta-analysis showed a significant effect favoring anodal tDCS (a-tDCS) applied before testing over M1 on time to exhaustion in cycling (mean difference, MD = 93.41; 95%CI = 27.39 to 159.43), with no effect for cathodal tDCS. Also, no significant effect was found for a-tDCS applied neither before nor during exercise on isometric muscle strength of the upper or lower limbs. Studies regarding a-tDCS over M1 on isokinetic muscle strength presented mixed results. Studies using a-tDCS applied over the prefrontal and motor cortices either before or during dynamic muscle strength testing showed positive results. **Conclusions:** For protocols tested, anodal, but not cathodal tDCS vs. sham over the primary motor cortex improved performance, in cycling only. For protocols tested, no improvement was found for tDCS on isometric muscle strength and results from individual studies on isokinetic and dynamic muscle strength are mixed. Further well-controlled studies with larger sample size and broader exploration of the tDCS doses are warranted.

Keywords: Athletic Performance, Exercise Performance, Meta-analysis, Non-Invasive Brain Stimulation, Systematic Review, Transcranial Direct Current Stimulation.

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO DESEMPENHO FÍSICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação que tem sido utilizada para melhorar o desempenho físico e cognitivo em diversos contextos e condições de saúde. Particularmente em indivíduos saudáveis, a ETCC tem sido utilizada para melhorar o desempenho físico, contudo, os resultados apresentados na literatura são conflitantes. O objetivo dessa revisão sistemática com meta-análise (RSMA) foi analisar o efeito da ETCC para melhorar o desempenho físico em adultos saudáveis. **Métodos:** Uma RSMA foi realizada após uma busca nas bases de dados a seguir até dezembro de 2017: PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, SCOPUS e SportDiscus. Foram incluídos artigos completos publicados que utilizaram a ETCC para melhorar o desempenho em adultos saudáveis. Foram comparados o efeito da ETCC anódica e catódica a uma condição sham/controle sobre as medidas de desfecho (desempenho da força muscular em exercício isométrico, isocinético e dinâmico, e desempenho em exercícios cíclicos de corpo-inteiro). A presente RSMA foi registrada na PROSPERO com número de registro: CRD42017076546. **Resultados:** Foram incluídos 22 estudos com 393 participantes na análise qualitativa e 11 estudos com 236 participantes na meta-análise. O córtex motor (M1) foi o principal alvo da ETCC (n = 16; 72.5%), mas houve também estudos estimulando o córtex pré-frontal dorsolateral (n = 2; 9.1%), córtex temporal (n = 3; 13.6%) e ambos M1 e córtex pré-frontal lateral (n = 1; 4.5%). A meta-análise mostrou uma melhora significativa favorecendo a ETCC anódica aplicada antes do exercício sobre M1 no tempo até a exaustão no ciclismo (diferença média, DM = 93,41 s; 95%CI = 27.39 s to 159.43 s), sem efeito da ETCC catódica. Entretanto, nenhum resultado significativo foi encontrado para ETCC anódica aplicada antes e durante o exercício na força muscular isométrica dos membros superiores ou inferiores. Os estudos investigando o efeito da ETCC anódica sobre M1 na força muscular isocinética apresentaram resultados conflitantes. Os trabalhos utilizando ETCC anódica sobre M1 e córtex pré-frontal antes ou durante o exercício apresentaram resultados positivos. **Conclusão:** ETCC anódica, mas não a catódica, vs. sham sobre o córtex motor melhora o desempenho físico, apenas no ciclismo. Não houve efeito da ETCC sobre a força muscular isométrica e os resultados dos estudos individuais relacionado a força muscular isocinética e dinâmica apresentam resultados conflitantes. Investigações bem controladas com maior tamanho amostral e intervenção com ETCC de forma confiável são certamente necessários.

Palavras-chave: Desempenho Esportivo, Desempenho Físico, Estimulação Cerebral Não Invasiva, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Meta-análise, Revisão Sistemática.

2.1 INTRODUCTION

Exercise performance is influenced by several physical, physiological, and psychological factors (MCCORMICK; MEIJEN; MARCORA, 2015; NEUMAYR et al., 2003; SLEIVERT; ROWLANDS, 1996). Particularly in the sports context, there has always been a search for ergogenic aids to boost performance (SCHUBERT; ASTORINO, 2012), with some athletes using even illegal drugs to this end (SAVULESCU; FODDY; CLAYTON, 2004).

In recent years, however, the focus has changed to the brain and how it could limit/improve performance. Many studies have shown that the brain plays a key role in the establishment of fatigue and, therefore, exercise performance (GANDEVIA, 2001; NOAKES, 2011a, 2011b, 2012). In this regard, several centrally-acting performance modifiers have been shown to influence exercise performance (VAN CUTSEM et al., 2017) (for an overview see Noakes (NOAKES, 2012)). Given the complexity involved in exercise performance, different brain regions may play distinct roles, with regions of interest including the primary motor cortex, which sends neural drive to the exercising muscles (BRÜMMER et al., 2011; LIN et al., 2012; SCHNEIDER et al., 2013), sensory motor cortex, which plays a role in the various sensory perceptions during exercise (e.g. thermal, chemical, mechanical, noxious, etc.) (LIN et al., 2012), and the prefrontal cortex (PFC) which is involved in executive functioning, emotional processing and motivation (BECHARA; DAMASIO; DAMASIO, 2000; EKKEKAKIS, 2009; KOBER et al., 2008; ROOKS et al., 2010; RUPP et al., 2008), among others (ENDERS et al., 2015; WILLIAMSON et al., 1999).

Researchers have investigated passive techniques such as neurofeedback and meditation that modulate brain activity aiming to boost sports performance (COLZATO; KIBELE, 2017; GRACZYK et al., 2014; THOMPSON et al., 2008). Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an active technique that has received increasing attention due to its potential impact on brain activity in healthy subjects as well as patient populations. tDCS is a non-invasive, portable, easy to use, safe (BIKSON et al., 2016; NITSCHKE et al., 2003d), well-tolerated (FERTONANI; FERRARI; MINIUSSI, 2015), and economical technique, in which a weak electric direct current (up to 2 mA for tens of minutes) is applied to the scalp which the

intention to and modulate cortical excitability (NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE et al., 2003b). Classically, placement of the anode electrode near the nominal target (anodal tDCS, a-tDCS) is presumed to increase neuronal excitability and plasticity, while placement of cathode near the nominal target (cathodal tDCS, c-tDCS) is assumed to have opposite effects (NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE et al., 2003b). While ongoing studies have shown this approach to be over-simplistic due to non-linear dose response (e.g. anodal inhibiting or cathodal exciting; (BATSIKADZE et al., 2013; ESMAEILPOUR et al., 2018; JAMIL et al., 2017) and the inevitable presence and interaction of both electrodes (BIKSON et al., 2010; WOODS et al., 2016), we adopt the conventional anodal and cathodal terminology for the purpose of our literature review. Generally, the effects of tDCS outlast the time of stimulation and can last up to 120 min after tDCS has ended (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE et al., 2003b).

The interest for tDCS to improve performance has increased particularly after Cogiamanian et al. (2007) showed that healthy individuals decreased the time to exhaustion (TTE) in an isometric contraction of the elbow flexors performed 60 minutes after a first TTE by almost 50% after a-tDCS. Later, Okano et al. (2015) also demonstrated that a-tDCS improved cycling performance by 4% (maximal power output and TTE) in national-level cyclists. These results were further confirmed (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015). These early studies were sufficient to motivate commercial and consumer interest in tDCS for sports performance, including at elite levels (REARDON, 2016). Despite encouraging results in controlled experiments, there is apprehension that adoption of tDCS for performance enhancement in the naturalistic setting has outpaced research (EDWARDS et al., 2017).

In addition, the fairness and ethics of tDCS in sport has been discussed, e.g. as a “neurodoping” technique (ANGIUS; HOPKER; MAUGER, 2017; BANISSY; MUGGLETON, 2013; COLZATO; NITSCHKE; KIBELE, 2017; DAVIS, 2013). Some authors discussing ethical modes of use of tDCS in sports (EDWARDS et al., 2017; PARK, 2017), and others suggesting the World Anti-Doping Agency (WADA) and other agencies to include tDCS as an illegal strategy to enhance performance in sports (GAZERANI, 2017; PARK, 2017), and, therefore, opening a call for

researchers to identify biomarkers of the use of tDCS (PARK, 2017). The practical debate around the fairness of tDCS in sports presumes meaningful effectiveness.

However, although some studies showed positive performance enhancements using tDCS (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; COGIAMANIAN et al., 2007; OKANO et al., 2015; VITOR-COSTA et al., 2015), others have failed to reproduce positive findings (ANGIUS et al., 2015; BARWOOD et al., 2016; KAN; DUNDAS; NOSAKA, 2013; MUTHALIB et al., 2013). The mixed findings could be due to variations in protocol, for instance, in electrode placement, current intensity, and density; the type of exercise test used, participant's level of physical /activity fitness; and sample size. Likewise, the timing of tDCS use is not consistent; studies have used tDCS before and during testing as well as during training.

Therefore, there are no well-defined parameters for using tDCS to enhance performance. Considering this issue, the purpose of this systematic review and meta-analysis was to analyze the effect of tDCS for improving exercise performance in muscle strength (isometric, isokinetic, and dynamic) as well as during whole-body dynamic cyclical exercise (e.g. cycling, running, etc.) in healthy adults. Our findings consolidate extant knowledge in on application of tDCS for sports and help to guide future investigations.

2.2 METHODS

2.2.1 Protocol and registration

A systematic review and meta-analysis was performed according to the recommendations of the Cochrane group (GREEN; HIGGINS, 2011), which involves the procedure of review, selection of eligible articles according to inclusion/exclusion criteria, quality assessment of included studies, data extraction of outcomes and relevant variables, and quantitative synthesis (meta-analysis) of the results. This report follows PRISMA guidelines (LIBERATI et al., 2009). Two reviewers independently selected articles and extracted the data according to an a priori elaborated data extraction checklist (see section 2.2.4). Discrepancies were resolved by consensus and, if necessary, the inclusion of a third reviewer.

The protocol of the present review was registered into the International Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO – (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) under the register number CRD42017076546 (Appendix A – Acceptance letter of the Systematic review register) and is publicly available (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=76546).

2.2.2 Literature review

The review was performed in the following databases: PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, SCOPUS, and SportDiscus. We searched for articles from the first data available in each database until 5 December 2017. The following keywords (MeSh) and Boolean terms were used: "exercise tolerance" OR "exercise" OR "fatigue" OR "physical exertion" OR "physical endurance" OR "athletic performance" AND "transcranial direct current stimulation" OR "tDCS" OR "HD-tDCS". In addition, additional searches were performed in the reference list of the included articles and reviews on the subject in order to retrieve articles that were not covered by the database searches.

2.2.3 Eligibility criteria

We searched for full-text articles without language restrictions (only articles in English were found). Included articles had to: (a) enroll healthy adults; (b) perform transcranial direct current stimulation; (c) have a sham/control condition; (d) perform a maximal physical testing (isometric, isokinetic or dynamic strength exercise and whole-body dynamic cyclical exercise); (e) provide data of at least one of the outcome measures (on the manuscript or upon request). The inter-reviewer agreement for the article selection was assessed using Kappa statistic (K) and the results show an “excellent” agreement between reviewers ($k = 0.85$; $p < 0.0001$).

2.2.4 Quality assessment

The assessment of study quality (risk of bias) was performed following the criteria proposed by Cochrane guidelines (GREEN; HIGGINS, 2011) that can negatively impact study: (a) assessments for sequence generation (randomization), (b) allocation sequence concealment, (c) blinding of participants and researchers, (d) incomplete outcome data, (e) selective outcome reporting and (f) ‘other issues’. Each of these items were deemed as “low risk of bias” (“+”), “high risk of bias” (“-”) or “unclear risk of bias” (“?”) in a table available in the Review Manager 5.3 software (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre), in which a description of what was reported to have happened in the study was included.

2.2.5 Data extraction

For each included article, we extracted data regarding sample size and characteristics (age, level of physical activity, fitness or training, and type of exercise training), number and reasons for dropout, intervention characteristics (electrode location, current intensity density, and duration), side and adverse effects. For the outcome, we extracted the following data: (a) time to exhaustion in whole-body

dynamic exercise and isometric exercise for major muscle groups and (b) maximal isometric, isokinetic, and dynamic muscle strength.

2.2.6 Quantitative analysis

A separate meta-analysis was performed considering the type of exercise test used (isometric, isokinetic or dynamic strength exercise and whole-body dynamic cyclical exercise) as well as the brain region stimulated in each study.

To measure the intervention effect on continuous outcomes, we calculated the mean difference (MD) and 95% confidence interval (95%CI). The MD and 95%CI, weighted by the inverse variance method, was measured using a random-effects model. Heterogeneity was assessed using Chi^2 ($p < 0.1$ considered as significant) and I^2 ($>75\%$), as well as the visual inspection of the forest plot. All analyses were performed using Review Manager 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre). When it was not possible to perform a meta-analysis of the studies MD and 95%CI was reported if sufficient data was provided in the article.

2.3 RESULTS

2.3.1 Overview

A total of 1588 unique records were screened and 27 full texts were assessed for eligibility. The most common reason for exclusion at the screening phase was studies involving exercise related performance with patients (e.g. multiple sclerosis, stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease). We included 22 studies with 393 participants in the qualitative synthesis and 11 studies with 236 participants in the quantitative synthesis (meta-analysis). The low number of studies included in the meta-analysis were, primarily, due to variations of stimulated area (i.e. prefrontal cortex, motor cortex, temporal cortex) and outcomes (e.g. isometric, isokinetic, dynamic muscle strength or TTE, sprint, time trial, peak power output in cycling), which did not allow quantitative synthesis. Only one study was included from the references of the included articles, which represents that our search strategy was sensitive to cover the literature regarding tDCS and exercise performance. This systematic review covered the period from 1966 to December 2017. Figure 2.1 summarizes the flow of studies.

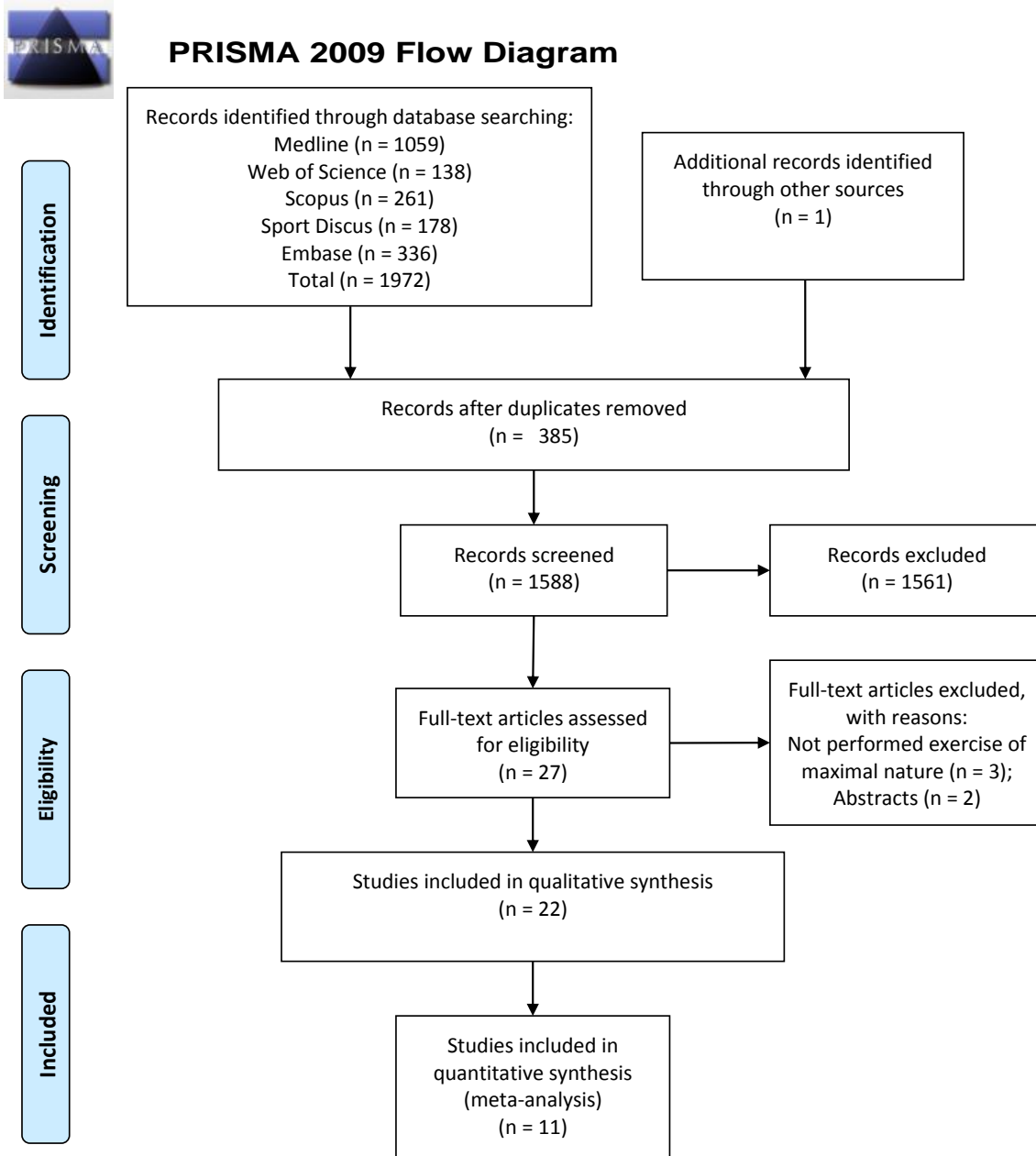


Figure 2.1 Study flow diagram.

2.3.2 Study characteristics

All included studies were randomized, of which 20 (90.0%) were crossover and 2 (9.1%) were parallel. Nineteen studies (86.4%) had a sham group as a comparator, two (9.1%) had both sham and control (no stimulation), and one study (4.5%) had only a control group as a comparator. Seventeen studies (77.3%) performed only a-tDCS, while five (22.7%) studies applied both a-tDCS and c-tDCS. The current intensity applied was 1.5 or 2 mA, with mean \pm SD density 0.104 ± 0.110

mA/cm² (from 0.043 to 0.44 mA/cm²), and duration of 15.1 ± 4.8 min (from 10 to 20 min).

Studies assessed both men and women, with mean ± SD sample size per study was 14.4 ± 5.7 (from 6 to 24 participants) with a median of 12, aged from 17 to 42 years and different levels of physical activity/fitness (low active to athletes). Regarding tDCS timing, 16 studies (72.7%) applied tDCS before exercise, three studies (13.6%) applied tDCS during exercise, one study (4.5%) applied tDCS both before and during exercise, one study (4.5%) applied tDCS over repeated sessions, and one (4.5%) during exercise training. The effect of tDCS for improving exercise performance was assessed for muscle strength in 15 (68.2%) studies, from which 10 (45.5%) used isometric, three (13.6%) used isokinetic, and two (9.1%) dynamic strength exercise. Seven studies (31.8%) assessed the effect of tDCS for improving whole-body dynamic cyclical exercise performance, all of them used cycling. The most stimulated area was the motor cortex in 16 studies (72.5%), but there were also studies stimulating dorsolateral prefrontal cortex in two studies (9.1%), left temporal cortex in three studies (13.6%), and one study (4.5%) assessing both motor and lateral prefrontal cortex.

A comprehensive summary of the characteristics of the included studies examining the effects of tDCS for improving exercise performance can be found in tables 2.1 (muscle strength exercise) and 2.2 (whole-body dynamic cyclical exercise).

Table 2.1 Characteristics of the included studies involving isometric, isokinetic or dynamic muscle strength (n = 13).

Study information					Sample		tDCS set-up			
Authors	Design	Exp	Exercise type	Exercise Protocol	n (M/W)	Training status	Anode or cathode Return electrode	Intensity (mA)	Density (mA/cm ²)	Duration (Min)
Abdelmoula et al. (2016)	Cross	1	Isometric strength	35% of MIVC of elbow flexion	11 (8M/3W)	N/D	Left M1 Right shoulder	1.5	0.043	10
Cogiamanian et al. (2007)	Parallel	1	Isometric strength	35% of MIVC of elbow flexion	24 (10M/14W)	N/D	A Right M1 Right shoulder	1.5	0.043	10
	Parallel	2	Isometric strength	35% of MIVC of elbow flexion	24 (10M/14W)	N/D	C Right M1 Right shoulder	1.5	0.043	10
Kan et al. (2013)	Cross	1	Isometric strength	30% of MIVC of elbow flexion	15 (M)	N/D	Right M1/ Right shoulder	2.0	0.083	10
Muthalib et al. (2013)	Cross	1	Isometric strength	30% of MIVC of elbow flexion	15 (M)	N/D	Right M1/ Right shoulder	2.0	0.083	10
Radel et al. (2017) [§]	Cross	1	Isometric strength	35% of MIVC of elbow flexion	22 (13M/9W)	N/D	C2 and 4 cm around (HD-tDCS 4x1)	2.0	N/D	N/D
	Cross	2	Isometric strength	35% of MIVC of elbow flexion	22 (13M/9W)	N/D	HD-tDCS 1A AF4 and 4 cm around	2.0	N/D	N/D
Williams et al. (2013) [§]	Cross	1	Isometric strength	20% of MIVC of elbow flexion	18 (9M/9W)	9 active / 9 low active	Right M1 Fp2	1.5	0.043	≤20

Note: [§] = tDCS applied during exercise; A/C = anode/cathode electrode; Cross = crossover design; Exp = experiment; HD-tDCS = high-definition transcranial direct current stimulation; M/W = men/women; MIVC = maximal isometric voluntary contraction; N/D = not described; tDCS = transcranial direct current stimulation.

Table 2.1 continuation...

Study information					Sample		tDCS set-up			
Authors	Design	Exp	Exercise type	Exercise Protocol	n (M/W)	Training status	Anode/Cathode Return electrode	Intensity (mA)	Density (mA/cm ²)	Duration (Min)
Angius et al. (2016)	Cross	1	Isometric strength	20% MIVC of knee extension	9 M	Recreationally active	A Left M1/Fp2	2.0	0.17	10
	Cross	2	Isometric strength	20% MIVC of knee extension	9 M	Recreationally active	A Left M1 Shoulder	2.0	0.17	10
Flood et al. (2017)	Cross	1	Isometric strength	30% MIVC of knee extension	12 (M)	Recreationally active	C3/C4 and 5 cm around (HD-tDCS 4x1)	2.0	0.057	20
Hazime et al. (2017)	Cross	1	MIVC	Shoulder internal/external rotators	8 (W)	Handball athletes	C3/C4 Fp2/Fp1	2.0	0.057	20
Frazer et al. (2016) [#]	Cross	1	MIVC	Wrist flexors	14 (6M/8W)	N/D	Left C3 Fp2	2.0	0.08	20
Maeda et al. (2017) [§]	Parallel	1	Isokinetic strength	5 reps of eccentric knee extension/flexion	24 (12M/12W)	N/D	M1 Shoulder	2.0	0.08	10
Montenegro et al. (2015)	Cross	1	Isokinetic strength	10 reps of knee extension/flexion	14 (M)	Trained in RT (≥6 months)	Left M1 Fp2	2.0	0.057	20
Sales et al. (2016)	Cross	1	Isokinetic strength	5 reps of knee extension	19 (M)	Physically active	T3 Fp2	2.0	0.057	20
Hendy et al. (2014) [§]	Cross	1	Dynamic Strength	1RM wrist extension	10 (5M/5W)	N/D	Right M1 Fp1	2.0	0.08	20
Lattari et al. (2016)	Cross	1	Dynamic Strength	10RM elbow flexion	10 (M)	Trained in RT (≥6 months)	F3 Fp2	2.0	0.057	20

Note: # = multiple tDCS sessions; § = tDCS applied during exercise; A/C = anode/cathode electrode; Cross = crossover design; Exp = experiment; HD-tDCS = high-definition transcranial direct current stimulation; M/W = men/women; MIVC = maximal isometric voluntary contraction; N/D = not described; RM = repetition maximum; RT = resistance training; tDCS = transcranial direct current stimulation.

Table 2.2 Characteristics of the included studies involving whole-body dynamic cyclical exercise (n = 7).

Study information					Sample		tDCS set-up			
Authors	Design	Exp	Exercise type	Exercise Protocol	n (M/W)	Training status	Anode/Cathode Return electrode	Intensity (mA)	Density (mA/cm ²)	Duration (Min)
Angius et al. (2018)	Cross	1	Cycling	TTE at 70% PP	12 (8M/4W)	Recreationally active	A both M1/shoulders	2.0	0.057	10
	Cross	2	Cycling	TTE at 70% PP	12 (8M/4W)	Recreationally active	C both M1/shoulders	2.0	0.057	10
Angius et al. (2015)	Cross	1	Cycling	TTE at 70% PP	9 (M)	Recreationally active	Right M1/F4	2.0	0.17	10
Barwood et al. (2016)	Cross	1	Cycling	20km time trial	6 (M)	Physically active	T3/Fp2	1.5	0.43	20
	Cross	2	Cycling	TTE at 75% PP	8 (M)	Physically active	T3/Fp2	2.0	0.44	20
Lattari et al. (2017)	Cross	1	Cycling	TTE at 100% PP	11 (W)	Moderately active	F3/Fp2	2.0	0.057	20
Okano et al. (2015)	Cross	1	Cycling	Incremental maximum	10 (M)	Athletes (cyclists)	T3/Fp2	2.0	0.057	20
Sasada et al. (2017)	Cross	1	Cycling	Wingate test	23 (17M/6W)	Athletes (various)	Cz/Fp2	2.0	0.057	15
Victor-Costa et al. (2015)	Cross	1	Cycling	TTE at 80% PP	11 (M)	Physically active	A both M1/ Inion	2.0	0.056	13
	Cross	2	Cycling	TTE at 80% PP	11 (M)	Physically active	C both M1/ Inion	2.0	0.056	13

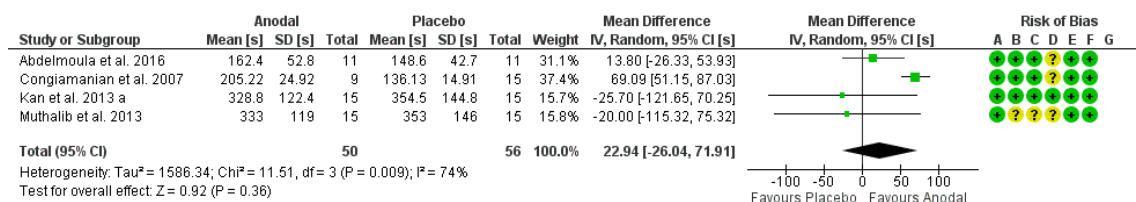
Note: A/C = anode/cathode electrode; Cross = crossover design; Exp = experiment; M/W = men/women; PP = peak power; tDCS = transcranial direct current stimulation; TTE = time to exhaustion.

2.3.3 Main results

2.3.3.1 tDCS for improving performance in muscle strength in isometric exercise

There was no effect of a-tDCS applied before exercise compared to sham on isometric muscle strength of neither upper limbs nor lower limbs (figures 2.2 and 2.3). Particularly for the upper limbs a significant heterogeneity as found ($\text{Chi}^2 = 11.51$, $P = 0.009$ and $I^2 = 74\%$). Likewise, no significant effect of a-tDCS applied during exercise compared to sham on isometric muscle strength was found (figure 2.4).

Two studies were not included in the quantitative synthesis due to the assessment of different muscles or the use of repeated tDCS sessions. Hazime et al. (2017) applied a-tDCS over the motor cortex of handball athletes and found a significant effect on the MIVC of shoulder’s external and internal rotators during (MD = 0.10; 95%CI -0.05 to 0.25 and MD = 0.10; 95%CI 0.00 to 0.20), 30 (MD = 0.20; 95%CI 0.05 to 0.35, for both), and 60 min (MD = 0.20; 95%CI 0.05 to 0.35, for both) after stimulation, respectively. Frazer et al. (2016) assessed the effect of a-tDCS applied over the motor cortex on four consecutive days and found a significant improvement in the MIVC of the wrist flexors by 8% compared to 3% by sham.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figure 2.2 Forest plot showing mean difference from the comparison between **anodal vs. sham** transcranial direct current stimulation applied **before** exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the **upper** limbs.

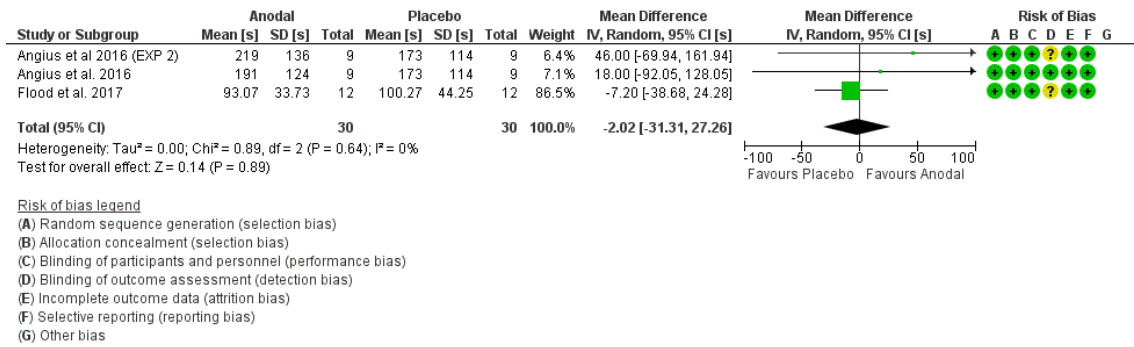


Figure 2.3 Forest plot showing mean difference from the comparison between **anodal vs. sham** transcranial direct current stimulation applied **before** exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the **lower** limbs.

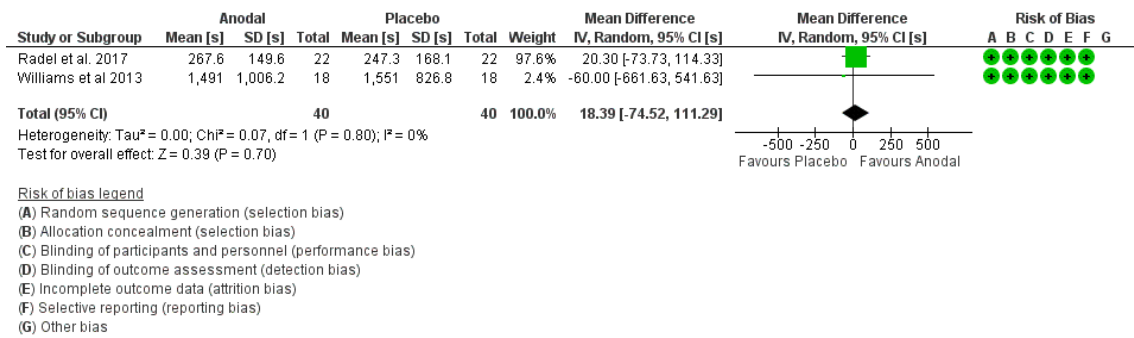


Figure 2.4 Forest plot showing the mean difference from the comparison between **anodal vs. sham** transcranial direct current stimulation applied **during** exercise in terms of time to exhaustion in isometric strength exercise of the **upper** limbs.

2.3.3.2 tDCS for improving performance in muscle strength in isokinetic exercise

Only three studies that analyzed the effect of tDCS on isokinetic muscle strength were found. However, they could not be quantitatively synthesized due to the different brain areas stimulated. Although both studies used similar tDCS parameters (2 mA for 20 min, 0.057 mA/cm²), isokinetic assessment (2-3 sets of 5 and 10 repetitions of knee extensors at 60^o.s⁻¹), and sample (physically active men), Montenegro et al. (2015) applied a-tDCS over the motor cortex, while Sales et al. (2016) applied a-tDCS over the temporal cortex. The former found no significant effect of tDCS on torque, total work or work fatigue, while the later found a significant effect on peak torque and total work at both 60^o.s⁻¹ (MD = 117.47; 95%CI = 0.05 to 234.89) and 180^o.s⁻¹ (MD = 77.40; 95%CI = 0.32, 154.48) movement speeds. Maeda et al. (2017) applied a-tDCS during the

execution of isokinetic eccentric knee extension and flexion training over seven sessions and found no difference between a-tDCS and sham in knee extension (MD = -3.70; 95%CI = -66.74 to 59.34) and knee flexion (MD = 7.50; 95%CI = -18.23 to 33.23).

2.3.3.3 tDCS for improving performance in muscle strength in dynamic exercise

Only two studies that assessed the effect of tDCS on dynamic muscle strength were found. Lattari et al. (2016) applied a-tDCS and c-tDCS (2.0 mA, 0.057 mA/cm², for 20 min) before a second 10-repetition maximum test of elbow flexors in trained men and found a significant higher number of repetitions after a-tDCS compared to sham tDCS (MD = 4.28; 95%CI = 2.56 to 6.00). Interestingly, c-tDCS decreased the number of repetitions compared to sham tDCS (MD = -2.52; 95%CI = -3.75 to -1.28). Hendy e Kidgel (2014) applied a-tDCS alone and a-tDCS/sham tDCS over motor cortex of the non-dominant hand while performing resistance exercise with the dominant hand. They found that when associated with resistance exercise, a single tDCS session could improve the maximum voluntary dynamic strength of the wrist extensors of the untrained limb more than sham + resistance exercise (MD = 0.46; 95%CI = -2.00 to 2.92) and a-tDCS alone (MD = 0.56; 95%CI = -2.01 to 3.13) (HENDY; KIDGELL, 2014).

2.3.3.4 tDCS for improving performance in whole-body dynamic cyclical exercise

We found an increased TTE with constant load cycling exercise after a-tDCS (figure 2.5). Although a significant effect in favor of a-tDCS was found without a significant heterogeneity (Chi² = 0.45, P = 0.80 and I² = 0%) the study of Vitor-Costa et al. (2015) had a disproportionate weight in the analysis (84.8%). After excluding that study from the analysis, the result was non-significant [MD = 114.96, 95%CI = -23.07 to 312.99; Z = 1.69; P = 0.09].

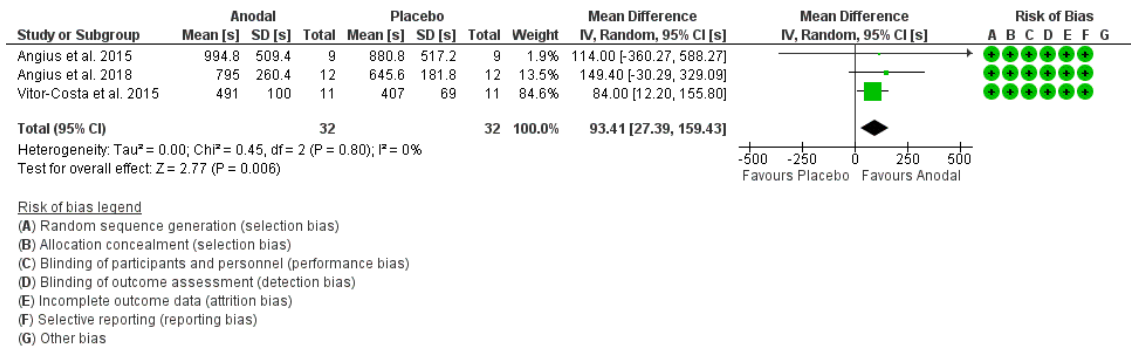


Figure 2.5 Forest plot showing mean difference from the comparison between **anodal vs. sham** transcranial direct current stimulation applied **before** exercise in terms of time to exhaustion in whole-body dynamic aerobic exercise.

Similarly, there was no effect of c-tDCS on the time to exhaustion in constant load cycling exercise (figure 2.6). Although no significant heterogeneity was found (Chi² = 0.03, P = 0.87 and I² = 0%) the study of Vitor-Costa et al. (2015) had also a disproportionate weight (94.9%).

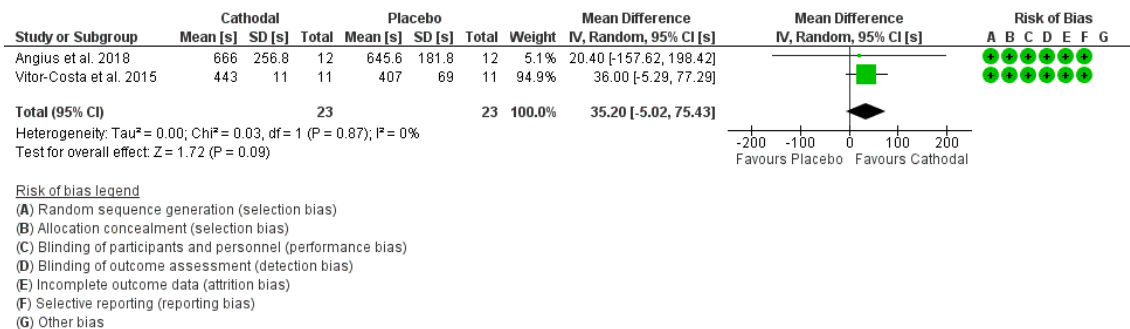


Figure 2.6 Forest plot showing mean difference from the comparison between **cathodal vs. sham** transcranial direct current stimulation applied **before** exercise in terms of time to exhaustion in whole-body dynamic aerobic exercise.

Four other studies that used tDCS to improve whole-body dynamic cyclical exercise were found. However, they could not be quantitatively synthesized due to differences in areas and/or type of exercise testing. Okano et al. (2015) and Barwood et al. (2016) applied a-tDCS (2 mA for 20 min) to the left temporal cortex (T3) before exercise, but while the former used maximal incremental exercise the later used a 20-km time trial and a TTE test with 75% of peak power. Okano et al. (2015) found an increased peak power (MD = 12.20; 95%CI = -10.03 to 34.43) and time to exhaustion (MD = 27.70; 95%CI = -24.66 to 80.06). Barwood et al. (2016) found no

difference in neither time trial completion time (MD = 0.00; 95%CI = -83.46 to 83.46) nor TTE (MD = -77.00; 95%CI = -418.31 to 264.31).

On the other hand, Latarri et al. (2018) applied a-tDCS over the dorsolateral prefrontal cortex before exercise in physically active women and found a significantly longer duration in a TTE test at 100% of peak power (MD = 62.40; 95%CI = -9.47 to 134.27). Sasada et al. (2017) applied a-tDCS and c-tDCS to the motor cortex before a maximal 30 s sprint n cycle ergometer in a sample of athletes from various modalities and found a significantly higher mean power after a-tDCS compare to c-DCS, but not different from sham.

2.3.4 Risk of bias

We assessed the risk of bias regarding tDCS for improving exercise performance as low to unclear accordingly with the information provided in the studies. The risk-of-bias graphs and summary are presented in figure 2.7.

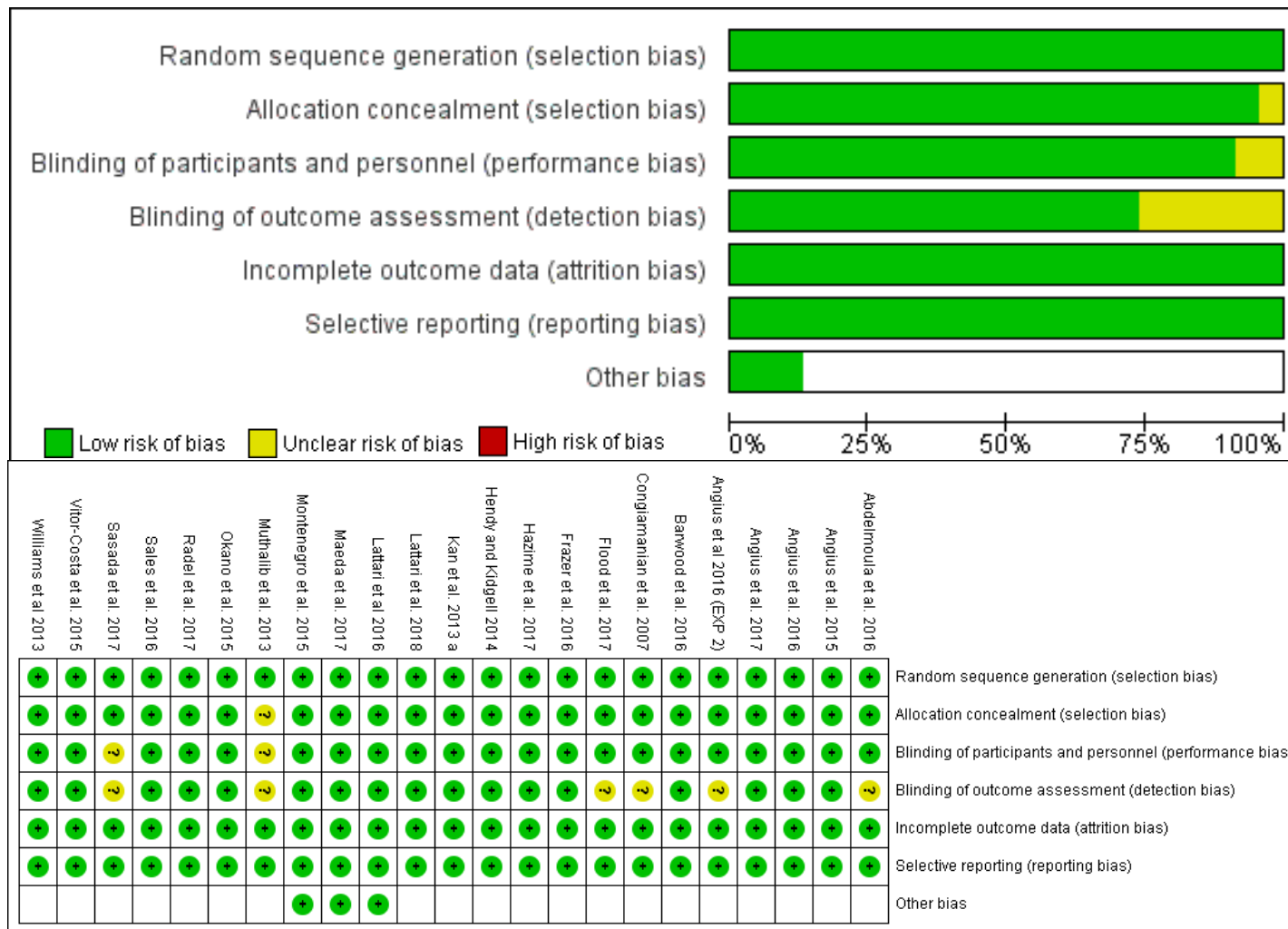


Figure 2.7 Risk of bias graph (A): review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies; and risk of bias summary (B): review authors' judgments about each risk of bias item for each included study.

2.4 DISCUSSION

This systematic review with meta-analysis included 22 studies with 393 participants examining the effects of tDCS on exercise performance. For the protocols tested, we found a weak evidence of a significant effect favoring a-TDCS applied before testing over the motor cortex on TTE in cycling, with no significant effect for c-tDCS for the same outcome. In addition, for the protocols tested, no significant effect was found for a-tDCS applied neither before nor during exercise on isometric muscle strength of the upper or lower limbs. Although it was not possible to synthesize the evidence quantitatively, the studies presented mixed results related to the application of a-tDCS on isokinetic muscle strength. The only two studies using a-tDCS applied over the prefrontal and motor cortices either before or during dynamic muscle strength testing showed positive results, although a quantitative synthesis was not possible due to different areas of stimulation.

The quantitative synthesis showed a significant effect of a-tDCS over the motor cortex improving TTE in cycling by 93.27 seconds, suggesting that a-tDCS could, in fact, enhance performance and be used for this purpose before both training sessions and competition. However, caution should be taken when interpreting this result, given that a single study (VITOR-COSTA et al., 2015) had a disproportionate weight in the analysis (84.5%), and when removed from the analysis this result was non-significant. This greater effect size presented by the study of Vitor-Costa et al. (2015) is likely due to the fitness level of their sample. This is especially important considering that the baseline level of function affects the performance enhancement effects of tDCS so that individuals with lower baseline level of function showing (greater) improvements after tDCS while those with higher levels of function displays lower or no performance improvements (LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015).

The improvement in cycling performance is of particular interest as in top-level competitions an improvement even by seemingly trivial percentage might have an impact on sports outcome. Nevertheless, it should be noted that only three studies (13.6%) assessed actual athletes (HAZIME et al., 2017; OKANO et al., 2015; SASADA et al., 2017), the other studies included sample with different levels of physical activity and fitness (ranging from low active to active), which may have influenced the variation in the results. Furthermore, even though most studies were

conducted with small sample sizes and individual data were almost always unavailable, it is worth noting that the cost-effectiveness of tDCS may seem favorable, particularly when considering that no detrimental effect in exercise performance has been reported. However, the use of tDCS outside the lab by the wide community may produce completely uncertain results due to inadequate electrode positioning, contact, impedance, and current flow. In addition, only two studies (9.1%) used tDCS for performance improvement over repeated sessions, with four (FRAZER et al., 2016) or seven sessions (MAEDA et al., 2017), and the safety for daily use of tDCS such as before/during training sessions is still to be evaluated. Therefore, the widespread application of tDCS outside the lab, such as the commercial devices, should be avoided until clear scientific evidence supports its safety and efficacy.

The meta-analysis of studies involving isometric muscle strength showed no significant difference between a-tDCS and sham for the upper and lower limbs, for a-tDCS applied both before and during exercise (figures 2.2, 2.3 and 2.4). In addition, for fatiguing isometric contraction of elbow flexors, a significant heterogeneity in the results of the included studies was detected. Importantly, the studies that used isometric muscle strength as the outcome used surprisingly low percentages of MIVC ranging from 20% to 35%. The transferability of performance from this type of task to both exercise practice and sports performance is very limited. Future studies should consider using higher intensities and that is more representative of sportive context. So far, the available evidence does not support using a-tDCS to improve isometric muscle performance.

Regarding isokinetic muscle strength performance, the available studies stimulated different brain regions and found opposing results. Sales et al. (2016) found improved isokinetic muscle strength of the knee extensors after a-tDCS applied to the left temporal cortex, while Montenegro et al. (2015) found no difference after a-tDCS applied to the primary motor cortex. In addition, Maeda et al. (2017) applied a-tDCS during isokinetic training and found no effect of eccentric knee extension and flexions. Interestingly, the only two studies involving dynamic strength exercise showed that a single-session of a-tDCS alone before exercise improved the number of maximum repetitions in elbow flexion exercise (LATTARI et al., 2016) and a single-session of strength training associated with a-tDCS increased the maximal

strength of the contralateral wrist extensors more than strength training or a-tDCS alone (HENDY; KIDGELL, 2014). However, the effect size of these improvements ranged from very small to very large, which suggest heterogeneity in the findings.

Interestingly, although commercial companies are selling tDCS devices for exercise performance enhancement to the wider community (for an overview see Edwards et al. (2017)), in this systematic review, no published peer-reviewed study testing the effects and validity of these commercial devices on exercise performance was found. It is worth noting that only laboratory studies in a controlled environment used tDCS for performance enhancement and, therefore, the widespread use of tDCS (e.g. commercial, home-based, do-it-yourself) outside this environment must be taken cautiously. This issue has raised concerns in the research community, particularly considering the safety of uncontrolled, prolonged, and repeated use of tDCS by non-patient individuals (EDWARDS et al., 2017; JWA, 2015; WEXLER, 2016).

Methodological aspects could likely explain the mixed findings of studies using tDCS for performance enhancement. In recent years, the adoption of computational forward models of brain current flow has increased (BIKSON et al., 2017) as it provides more insight into brain current flow patterns and, in some cases, can even challenge simplified electrode-placement based on the “classical” polarity-dependent assumption (BIKSON et al., 2010; BIKSON; RAHMAN; DATTA, 2012). Of the 22 studies included only three (13.6%) used computational modeling to predict the electrical field generated by tDCS in the target region. Generally, the application of tDCS using large electrodes pads (termed as “conventional” tDCS) will lead to diffuse brain current flow, therefore, presenting low focality, with peak intensity often not at the nominal target (BORCKARDT et al., 2012; DATTA et al., 2009; KUO et al., 2013). To overcome this limitation, “High-Definition” tDCS (HD-tDCS) uses arrays of smaller electrodes arranged in various configurations including the 4x1-ring HD-tDCS montage (CAPARELLI-DAQUER et al., 2012; DATTA et al., 2008, 2009; EDWARDS et al., 2013; VILLAMAR et al., 2013a). 4x1 HD-tDCS has shown improved focality compared to conventional tDCS with gyri precise tDCS stimulation (CAPARELLI-DAQUER et al., 2012; DATTA et al., 2009; KUO et al., 2013) with a potentially greater magnitude and duration of the after-effects (KUO et al., 2013). So far, only two studies (9.1%) have used HD-tDCS for performance enhancement (FLOOD et

al., 2017; RADEL et al., 2017). Moreover, studies on tDCS for sports are mostly underpowered, which present reduced chance of detecting a true effect and increasing false positives. Only five (22.7%) of the included studies performed a priori sample size estimation or a *posteriori* achieved power analysis. Underpowered studies are not specific to this field and have been criticized broadly in the brain science (BUTTON et al., 2013).

Moreover, the mixed results may also derive from the differences in individual responses to tDCS. Recent studies have focused on the individual characteristic that can potentially influence the responses to tDCS (KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). For instance, Wiethoff et al. (2014) showed that, for a specific tDCS dose, about 50% of the participants had minor or no change in cortical excitability after a-tDCS. From the rest of participants, 36% presented the “classical” polarity-dependent response in cortical excitability (anode-excite and cathodal-inhibit), 38% and 5% showed the excitatory and inhibitory response for both polarities, respectively, and 21% of participants displayed the inverted “classical response to tDCS (anode-inhibit/cathode-excite). Indeed, c-tDCS had no detrimental effect on cycling performance, rather showing a non-significant trend toward increasing performance (see figure 2.6). In a recent review, Li et al. (2015) summarized several factors associated to the interindividual variability in response to tDCS, which includes anatomical variations (DATTA et al., 2012), organization of local circuit, basal level of function, psychological state, level of neurotransmitter and receptor sensibility, baseline neurophysiological state, and genetic aspects (FRITSCH et al., 2010).

This study presents some limitations concerning individual studies and thus in the meta-analysis itself: (a) a considerably large variation in current intensity with a coefficient of variation of 105.8%; (b) different placement of the return electrode (e.g. ipsilateral or contralateral shoulder, contralateral forehead or occipital protuberance); (c) different areas of stimulations (all of these can lead to variations in the amount of electrical current applied to the target area and, therefore, impact on the outcomes); (d) lack of measures of reliability of the outcome variable; and (e) low sample size with mixed physical activity/fitness levels. While on the one hand existing studies exhibit protocol heterogeneity, on the other hand, the theoretical dose space of tDCS remains unexplored (e.g. current above 2 mA (NITSCHKE; BIKSON, 2017); weeks of

session repetition as might be used in practical training) such that existing dose protocols should be considered pilot rather than optimized.

2.5 CONCLUSIONS

The results of this systematic review and meta-analysis showed that for the protocols tested anodal, but not cathodal tDCS vs. sham over the primary motor cortex resulted in a longer TTE in cycling. For the protocols tested, no significant improvement was found comparing a-tDCS vs. sham on isometric muscle strength of the upper and lower limbs. It was not possible to perform a quantitative synthesis of isokinetic and dynamic muscle strength performance, as studies are heterogeneous. Given the limited range of interventions evaluated so far, and the known dependence of tDCS on brain state (a type of training) as well as on repeated days of sessions (BRUNONI et al., 2016), conclusions are limited to tested protocols.

CAPITULO 3

Artigo2

EFFECT OF HIGH-DEFINITION AND SIMULATED CONVENTIONAL TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON EXERCISE PERFORMANCE IN ATHLETES

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been used in order to boost exercise performance and showed mixed findings. One possible explanation is related to the limitations of the so-called “conventional” tDCS, which uses large rectangular conductive material electrodes, which cause a diffusion of current. A new tDCS form called high-definition tDCS (HD-tDCS) has been developed recently, which uses small ring electrodes and produces improved focality and modulation of greater magnitude. Here we tested whether HD-tDCS technique would improve exercise performance to a greater extent compared to a simulated conventional tDCS. **Methods:** Nine male rowers and cyclists’ athletes (27.9 ± 7.8 years; 23.29 ± 1.98 kg.m⁻²; 19.57 ± 3.80 % of body fat; 59.16 ± 4.39 ml.kg⁻¹.min⁻¹ of VO_{2max}) with 91.3 ± 56.9 months of training experience were enrolled in this crossover, randomized, and single-blinded study. The study was divided into two phases: (1) assessment of performance reliability and (2) experimental testing of the effect of tDCS. In phase one, the participants performed a time to exhaustion test (TTE) in a cycle simulator with a load of 80% of peak power until the variation in performance was < 10%. Afterwards, participants received either HD-tDCS (2.4 mA), a simulated conventional (2.0 mA), or sham tDCS (2.0 mA) over the motor cortex for 20 min, before performing a TTE. The time to exhaustion, as well as heart rate (HR), associative thoughts, peripheral (leg) and whole-body ratings of perceived exertion (RPE), was recorded at every minute. **Results:** Performance in TTE showed an excellent reliability (ICC = 0.984; 95%CI = 0.951 to 0.995; $t = -0.228$; $P = 0.82$) with standard error of measurement of 31.1 s and minimal detectable change of 15.4 s. Eight out of nine participants reached a stable performance with two to three TTE test sessions. Regarding the effects of tDCS on exercise performance, there was no difference in TTE between HD-tDCS (875.8 ± 273.5 s), simulated conventional (854.2 ± 235.4 s), or sham (833.1 ± 250.2 s) conditions [$F_{(2, 14)} = 0.914$; $P = 0.42$; $\eta^2p = 0.116$]. Alternatively, a magnitude-based inference analysis showed that both simulated conventional and HD-tDCS have an effect of small magnitude and a chance of 66% and 53% of having a positive practical effect on exercise performance. In addition, there was no effect of any tDCS condition on RPE, associative thoughts, peripheral and whole-body RPE. **Conclusions:** The results of the present study suggest that the effect of HD-tDCS on exercise performance is not superior to simulated conventional tDCS, although both tDCS types present a possible chance to improve performance in whole-body cyclical exercise.

Keywords: Athletes, Exercise Performance, Sports Performance, tDCS.

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DE ALTA-DEFINIÇÃO (HD) E CONVENCIONAL SIMULADA SOBRE O DESEMPENHO FÍSICO DE ATLETAS

RESUMO

Introdução: A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido utilizada na tentativa de melhorar o desempenho físico, contudo, os estudos têm apresentando resultados conflitantes. Uma possível explicação está relacionada a limitação da própria ETCC “convencional”, que utiliza eletrodos retangulares de material condutivo com uma grande área que causa uma difusão da corrente elétrica. Recentemente, uma nova forma de aplicação da ETCC foi proposta, chamada de ETCC de alta-definição (HD-tDCS) que tem mostrado maior precisão de estimulação e feito de maior magnitude. No presente estudo, testamos se ETCC-HD teria resultado superior à ETCC convencional simulada. **Métodos:** Participaram desse estudo randomizado com delineamento cruzado, nove atletas do sexo masculino ($27,9 \pm 7,8$ anos; $23,29 \pm 1,98$ kg.m⁻²; $19,57 \pm 3,80$ % de gordura corporal; $VO_{2max} = 59,16 \pm 4,39$ ml.kg⁻¹.min⁻¹) do ciclismo e remo com experiência na modalidade de $91,3 \pm 56,9$ meses. O estudo foi dividido em duas fases: (1) avaliação de reprodutibilidade do desempenho e (2) avaliação do efeito da ETCC. Na primeira fase, os atletas realizaram um teste até a exaustão (TAE) em ciclo simulador com 80% da potência máxima até que o desempenho apresentasse uma variação < 10%. Posteriormente, antes da realização do TAE os atletas receberam ETCC-HD (2,4 mA), convencional simulada (2,0 mA) ou sham (2,0 mA) sobre o córtex motor durante 20 min. Além do tempo até a exaustão, foram medidos durante o exercício a cada minuto a frequência cardíaca (FC), pensamentos associativos, percepção subjetiva de esforço (PSE) periférica (membros inferiores) e corpo inteiro. **Resultados:** O desempenho no TAE apresentou excelente reprodutibilidade (CCI = 0,984; IC 95% = 0,951 a 0,995; $t = -0,228$; $P = 0,82$) com erro padrão de medida de 31,1 s e mínima diferença detectável de 15,4 s. Dos nove atletas, oito atingiram estabilidade no desempenho de duas a três sessões de TAE. Entretanto, não houve diferença no TAE entre a condição de ETCC-HD ($875,8 \pm 273,5$ s), convencional simulada ($854,2 \pm 235,4$ s) e sham ($833,1 \pm 250,2$ s) [$F_{(2, 14)} = 0,914$; $P = 0,42$; $\eta^2p = 0,116$]. Alternativamente, uma análise de inferência baseada em magnitude identificou um efeito de pequena magnitude e que a ETCC-HD e convencional simulada possuem 66% e 53% de chance de ter um efeito positivo no desempenho. Também não houve modificação na FC, pensamentos associativos ao exercício, PSE periférica e para o corpo inteiro. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo sugerem que a ETCC-HD não apresenta efeito sobre o desempenho físico superior à ETCC convencional simulada, embora ambas apresentem uma chance plausível de melhorar o desempenho físico em exercício cíclico de corpo inteiro.

Palavras-chave: Atletas, Desempenho Físico, Desempenho Esportivo, ETCC.

3.1 INTRODUCTION

A discussion on what limits sports performance and what interventions could overcome this barrier has gain ground recently, particularly due to the suggestions that athletic performance has likely reached its peak (BERTHELOT et al., 2015). In this regard, several performances enhancing approaches have been used in sports context, such as mental rehearsal and motor imagery of sport activities (HOLMES; CALMELS, 2008), meditation (COLZATO; KIBELE, 2017), psychological interventions (MCCORMICK; MEIJEN; MARCORA, 2015), biofeedback (GALLOWAY, 2011; HARVEY et al., 2011; PAUL; GARG; SINGH SANDHU, 2012), and ergogenic aids (SCHUBERT; ASTORINO, 2012).

Another approach that has been claimed to improve sports performance is transcranial direct current stimulation (tDCS), which is relatively inexpensive, portable, and easy to apply. tDCS consists of applying a weak electrical current on the scalp over a brain region of interest. tDCS modulates neuronal excitability and this effect outlasts stimulation period for a few hours (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE et al., 2003b). In this regard, fatigue (i.e. exercise-induced decrease in the ability to generate force ow power) can be related no only to the failure in contractile properties of the muscle, but also by the descending command from the nervous system (i.e. neural drive) (TAYLOR et al., 2016). During fatiguing exercise, there is a progressive increase in the descending outputs (i.e. neural drive) from the primary motor cortex (M1) to counteract the decrease in spinal motoneurons excitability (JOHNSON et al., 2004; TAYLOR et al., 2016; TAYLOR; GANDEVIA, 2008). The failure to increase M1 outputs to the motor neurons would contribute to fatigue (GANDEVIA, 2001; JOHNSON et al., 2004; TAYLOR; GANDEVIA, 2008). Therefore, the purpose of tDCS in this context would be to increase M1 excitability and the neural drive which, ultimately, could likely postpone fatigue and improve exercise performance.

In fact, tDCS has shown promising results in the sports and exercise science field (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; ANGIUS et al., 2018; COGIAMANIAN et al., 2007; LATTARI et al., 2016; OKANO et al., 2015; VITOR-

COSTA et al., 2015). For instance, Okano et al. (2015) showed that tDCS improved cycling performance by approximately 4% in a sample of national-level cyclists. The improvement in endurance performance in cycling was confirmed by others studies with non-athletes samples (ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015). In addition, studies have shown improvements in muscle strength and endurance during an exercise involving isometric and dynamic contractions (ABDELMOULA; BAUDRY; DUCHATEAU, 2016; COGIAMANIAN et al., 2007; LATTARI et al., 2016). The interest in tDCS, supported by the findings of these studies, has crossed the laboratories walls, so that a commercial company (i.e. Halo neuroscience: <https://www.haloneuro.com/>) and the US Ski and Snowboard Association (USSA), tested whether tDCS can enhance performance in ski jumpers and claimed in an unpublished data that tDCS improved jumping force and coordination by 70% and 80%, respectively (REARDON, 2016). Moreover, there is also reports from athletes of the NBA's top-teams using tDCS for performance enhancement (MANSFIELD, 2016).

However, several studies have shown opposing results (ANGIUS et al., 2015; BARWOOD et al., 2016; FLOOD et al., 2017; KAN; DUNDAS; NOSAKA, 2013; MUTHALIB et al., 2013; RADEL et al., 2017). This may be due to the lack of control for confounding variables, especially performance reliability and participants level of physical fitness. Regarding the former, most studies involving cycling used the time to exhaustion test (TTE) with a constant load (e. g. around 75% of peak power), which was shown to have a coefficient of variation of 26.6% (JEUKENDRUP et al., 1996). Interestingly, in the studies that showed significant results the improvement of TTE with constant load was approximately 21% (VITOR-COSTA et al., 2015) and 21.5% (ANGIUS et al., 2018) that is within the normal variation of the test. Concerning participants' levels of physical fitness, despite the fact that most reports advocate in favor of performance enhancement only two studies were performed with athletes (OKANO et al., 2015; SASADA et al., 2017).

Moreover, there are variations in tDCS characteristics that might explain the mixed results. For instance, the position of the return electrode (cathodal for studies using anodal as the intervention) differs among studies, with some studies positioning on the contralateral orbitofrontal area, dorsolateral prefrontal cortex, inion,

or shoulder, which neglects the role played by the return electrode (BIKSON et al., 2010; MOLIADZE; ANTAL; PAULUS, 2010). Furthermore, the duration of the intervention and current density also vary among studies ranging from 10 to 20 minutes and from 0.056 to 0.44 mA/cm², respectively, which changes the amount of current that is actually delivered to the brain. Moreover, and likely the most important, the majority of these studies did not use any kind of measure to predict the best electrode montage, such as computational modeling (BIKSON et al., 2010; BIKSON; RAHMAN; DATTA, 2012).

A characteristic of the so-called “conventional” tDCS, a technique in which the electrical current is applied through large rectangular pads electrodes of conductive material, is that the current path is diffuse and the concentration of current is not strictly under the electrode (i.e. low focality), as it is commonly believed (BIKSON et al., 2010; BIKSON; RAHMAN; DATTA, 2012; MOLIADZE; ANTAL; PAULUS, 2010). To overcome this limitation, a new form of tDCS application, called “high-definition” tDCS (HD-tDCS), was recently presented (DATTA et al., 2009). In HD-tDCS the electrical current is applied through spherical electrode and is circumscribed to the ring diameter (DATTA et al., 2009). Studies have shown that HD-tDCS compared to conventional tDCS displays greater focality, stimulating with a gyri-level precision (DATTA et al., 2008, 2009; EDWARDS et al., 2013; VILLAMAR et al., 2013b), greater magnitude of neuronal excitability change, longer duration of its after-effects (KUO et al., 2013), and also better developed sham methods (DATTA et al., 2008). Thus, it is reasonable to expect that HD-tDCS could present greater effects on behavioral outcomes compared to conventional tDCS. So far, though, only two studies used HD-tDCS (FLOOD et al., 2017; RADEL et al., 2017) for exercise performance improvement with low intensity (30-35% of maximum isometric voluntary contraction) isometric contraction performed to exhaustion and found no change in performance. However, it is not clear whether the increased focality and greater excitability change in the motor cortex found with motor evoked potential using HD-tDCS translate into greater exercise performance compared to conventional tDCS (KUO et al., 2013). Therefore, the aim of this study was to compare the effects of HD-tDCS and a simulated conventional tDCS applied over M1 on exercise performance in athletes.

3.2 METHODS

3.2.1 Study design

This study was randomized, single-blinded, with a within-subject design, which was divided into two phases: (1) assessment of the reliability of exercise performance and (2) comparison of the effects of HD-tDCS and simulated conventional tDCS on exercise performance. Participants had to partake in, on average, seven sessions. In the first session, participants received information regarding the study procedures and, after signing an informed consent form, they underwent an anthropometric assessment and performed a maximal incremental test on a cycle simulator. In the subsequent sessions, participants performed a constant load time to exhaustion test (TTE) in a cycle simulator with no intervention in order to assess the test-retest reliability. Participants performed TTE test without stimulation until performance stabilized. Then, in the last three sessions of the study participants received either anodal HD-tDCS, anodal simulated conventional tDCS, or active sham tDCS for 20 min before the TTE test. There was a minimal and maximal interval of 48 h and one week between sessions. The study design is presented in figure 3.1.

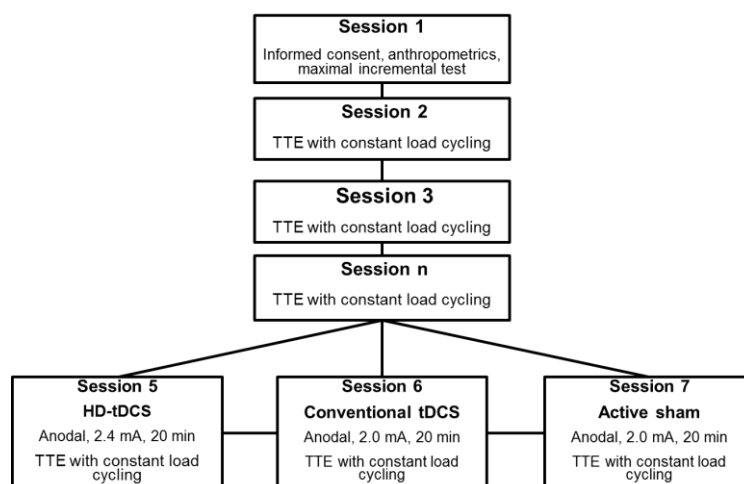


Figure 3.1 Flowchart of the study. HD-tDCS = high-definition transcranial direct current stimulation; TTE = time to exhaustion; Note: the order of sessions 5, 6, and 7 were randomized.

3.2.2 Participants

The sample of this study was composed of healthy male athletes aged from 18 to 41 years, who had participated in competitions of regional, national and international levels on the current season and/or during their sports career. Fourteen participants completed the performance reliability phase, eight were from mountain bike and six from rowing, and nine participants completed the entire experiment, four cyclists, and five rowers. Participants characteristics are displayed in table 3.1. The sample size calculation was performed a priori based on the results of Vitor-Costa et al. (2015) for a repeated measures ANOVA with a within-subjects design using an effect size (partial eta squared) = 0.45, alpha = 0.05, power = 0.80, number of groups = 1, number of measurements = 3. Accordingly, at least nine subjects would be necessary for this study. The sample size calculation was performed using Gpower software v.3.1.9.2 (Universität Kiel, Kiel, Germany) with the option “as in SPSS”. The effect size of Vitor-Costa et al. (2015) was reduced considering that we would enroll athletes, which could be expected an effect of smaller magnitude.

Individuals were recruited via personal invitation and fliers in groups of athletes in social media. to be included in this study individuals had to: (a) aged between 18 - 50 years; (b) take part in physical training for competitive purposes during the last six months; (c) participate in competitions of his respective modality; (d) free from any neurological or psychiatric disorder; (e) not taking any medication that could affect the central nervous system; (f) no contraindication for tDCS (i.e. not having metal implanted in the head, pacemaker, medical bumps, seizures, lesions on the scalp or head). This study was approved by the institutional ethics committee (CAAE: 73743317.6.0000.5537; protocol number: 2.363.003).

3.2.3 Anthropometrics and body composition assessment

Body mass (kg) and height were measured in the first session using an electronic scale with a stadiometer (Welmy[®], W110H, Santa Bárbara d'Oeste, SP, Brazil) with the participant wearing light clothes (appropriate for exercising) using

standard procedures. Body mass index was calculated as the ratio between body mass and height squared. In addition, the dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA; Lunar Prodigy, GE Medical System, Madison, WI, USA) scan was used to assess body composition (i.e. body fat, fat-free mass, and bone mineral content). The intraclass correlation coefficient (ICC), standard error of measurement (SEM), and minimal detectable change (MDC) for these variables in our lab was as follows: body mass (ICC = 1.00; SEM = 0.000; MDC = 0.0; CV = 15.8); height (ICC = 0.999; SEM = 0.002; MDC = 0.14; CV = 4.47); fat free mass (ICC = 0.998; SEM = 0.384; MDC = 1.718; CV = 14.9); bone mass (ICC = 0.992; SEM = 0.471; MDC = 1.902; CV = 27.2); and percentage of body fat (ICC = 0.992; SEM = 0.471; MDC = 1.902; CV = 27.2).

3.2.4 Maximal incremental test

The maximal incremental test was performed on cycle simulator (Velotron Dynafit Pro, RacerMate, Seattle, USA). Before the test, the participants adjusted the cycle simulator according to their preference and the settings (seat and handlebar heights and distance) were recorded to be reproduced in the remaining sessions. The test began with 100 W for two minutes and increments of 50 W at every two minutes. Heart rate (HR) and respiratory gas exchange were continuously measured and during the last 15 s of each stage, participants were asked to report perceived exertion and associative thoughts (see respective sessions below). Participants cycled at preferred cadence, with a lower limit of 60 rpm. The test ended when the individual could not maintain cycling cadence over 60 rpm (>5 s) or volitional exhaustion. Peak power output (PPO) was considered as the sum of the power in the last completed stage plus the product of the percent time spent in the stage of exhaustion.

Table 3.1 General characteristics of cyclists (n = 8) and rowers (n = 6) athletes.

Variables	Reproducibility (n= 14)	Experimental (n = 9)
Age (years)	28.7 ± 7.4	27.9 ± 7.8
Body mass (kg)	72.9 ± 9.9	70.9 ± 8.8
Height (m)	1.74 ± 0.05	1.74 ± 0.06
Body mass index (kg/m²)	23.92 ± 2.95	23.29 ± 1.98
Fat free mass (kg)	55.56 ± 5.93	54.83 ± 5.82
Fat mass (kg)	13.93 ± 5.59	13.54 ± 3.80
Body fat (%)	19.49 ± 5.60	19.57 ± 3.80
Training sessions (days/week)	4.9 ± 1.6	5.1 ± 1.8
Training duration (min/day)	126.4 ± 44.3	128.3 ± 41
Training experience (months)	88.0 ± 64.5	91.3 ± 56.9
Resting heart rate (bpm)	48.0 ± 3.5	48.3 ± 3.7
Resting VO₂ (ml.kg⁻¹.min⁻¹)	4.25 ± 0.97	3.93 ± 0.6
Maximum heart rate (bpm)	187.8 ± 8.1	186.0 ± 7.3
Maximum VO₂ (ml.kg⁻¹.min⁻¹)	60.24 ± 5.26	59.16 ± 4.39
Peak power output (W)	333.5 ± 53.4	313.5 ± 40.8
80% of peak power output (W)	266.7 ± 42.7	250.8 ± 32.8

Note: data are presented as mean ± standard deviation; VO₂ = oxygen uptake.

3.2.5 Time to exhaustion with constant load

After the session of the incremental test, participants performed a test with constant load fixed at 80% of PPO in the same cycle simulator as the incremental test (Velotron Dynafit Pro, RacerMate, Seattle, USA) and were instructed that the purpose of the testing was to cycle for as long as possible (i.e. until exhaustion). Participants cycled at preferred cadence, with a lower limit of 60 rpm. The test ended when the individual could not maintain cycling cadence over 60 rpm (>5 s) or

volitional exhaustion. Strong verbal encouragement was provided during all tests. The time to exhaustion (TTE) was defined as the time elapsed between the beginning of the test and very last second in which cadence was ≥ 60 rpm. This was precisely measured as the cycle simulator registers in a file information regarding cadence, speed, and the distance covered every 30 ms. Before the three experimental sessions, participants performed the constant load TTE tests without receiving any intervention in order to assess the test reliability and minimum detectable change (MDC). The TTE test was performed for a number of times sufficient to reach performance stabilization, defined as variation $< 10\%$ between the two best performances. No more than four sessions were needed for it. During the reproducibility TTE test, HR and respiratory gas exchange were continuously measured and during the last 15 s of each minute, participants reported ratings of perceived exertion (RPE) and associative thoughts. During the experimental sessions, only HR, RPE, and associative thoughts were recorded. Figure 3.2 summarizes the flow of the experimental sessions.

3.2.6 *Psychological assessment*

In order to control for psychological variations between tests that could influence physical performance, the mood states were evaluated before each study session using the Brunel Mood Scale, which is a 24-item self-reported measure divided into six subscales for anger, confusion, depression, fatigue, tension, and vigor. Participants rated their mood state on a 5-point Likert scale from 0 (not at all) to 4 (extremely), based on how they were feeling at the moment of evaluation.

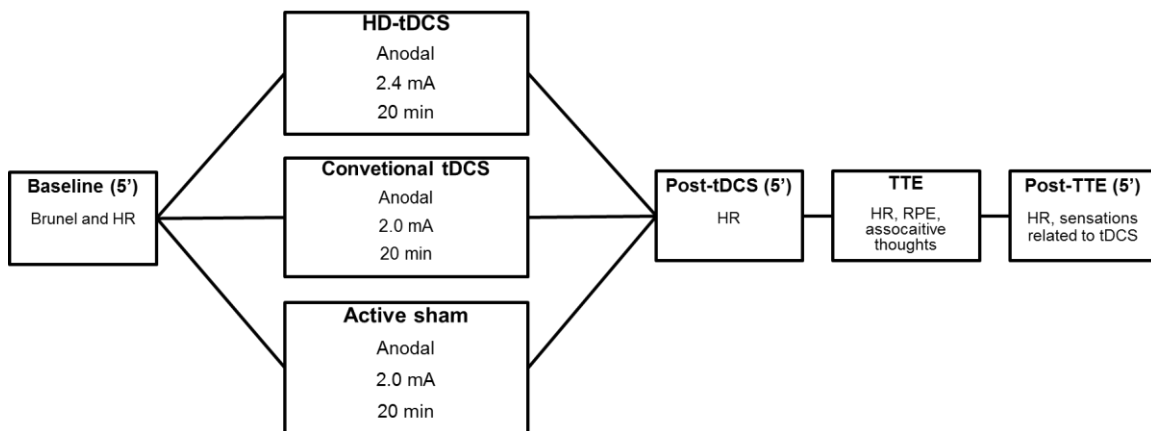


Figure 3.2 Flowchart of the experimental sessions. HD-tDCS = high-definition transcranial direct current stimulation; HR = heart rate; RPE = ratings of perceived exertion; tDCS = transcranial direct current stimulation.

3.2.7 Transcranial direct current stimulation intervention

In the last three sessions, before the constant load TTE, individuals received either anodal HD-tDCS, anodal simulated conventional tDCS, or sham tDCS for 20 minutes. Participants did not know which tDCS condition they were receiving. tDCS electrodes were fixated into a plastic casing appropriate for concomitant EEG-tDCS measurements, which was attached to an EEG cap, with 64 channel positions, adequate for individuals head size (Acticap; Brain Products, Munich, Germany). Each plastic casing was filled with approximately 2 ml of HD-tDCS gel (Soterix Medical, New York, NY) to make contact between the electrode and scalp. tDCS was started only after the impedance was < 30 kOhms. Nine ring Ag-AgCl electrodes connected to a tDCS device (MxN, Soterix Medical, New York, NY) were used for all tDCS conditions. For all tDCS conditions, the current was gradually increased and decreased in the first and last 30 s.

All tDCS montages were determined based on computational modeling using a finite element model of the brain current flow during tDCS. HD-Explore software (Version 2.3, Soterix Medical, New York, NY) was used to determine electrode location, current intensity, as well as tDCS, induced electrical field (Figures 3.3 to

3.5). Only anodal tDCS was used considering that cathodal tDCS provides negligible alteration in the excitability of motor corticospinal projections to muscles of the lower limbs (JEFFERY et al., 2007) and, in fact, studies that tested the effect of cathodal stimulation on exercise performance in cycling showed no change as well (ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015).

We simulated conventional tDCS based on the montage used by Vitor-Costa (2015) with rectangular pad electrodes with the anode (36 cm²) over the motor representation of the lower limbs and the return electrode (35 cm²) over the occipital protuberance (see Figure 3.3 for comparison). The current intensity was set at 2.0 mA for 20 min. Conventional tDCS was simulated with HD-tDCS electrodes to avoid participant awareness regarding the difference in tDCS application form. Electrode location and current intensity were set as follows: C1, Cz, C2, CP1, CPz, CP2 (0.33 mA) and PO3, POz, PO4 (-0.66 mA). The conventional tDCS montage was simulated.

For HD-tDCS, a current intensity of 2.4 mA for 20 min was applied with the following electrode location and current: C3 (-0.4 mA), C4 (-0.4 mA), Cz (0.8 mA), FC1 (-0.4 mA), FC2 (-0.4 mA), C1 (0.8 mA), C2 (0.8 mA) P1 (-0.4 mA), P2 (-0.4 mA). The montage was planned so that the highest electrical field would be induced in the motor representation of the lower limbs (Figure 3.4).

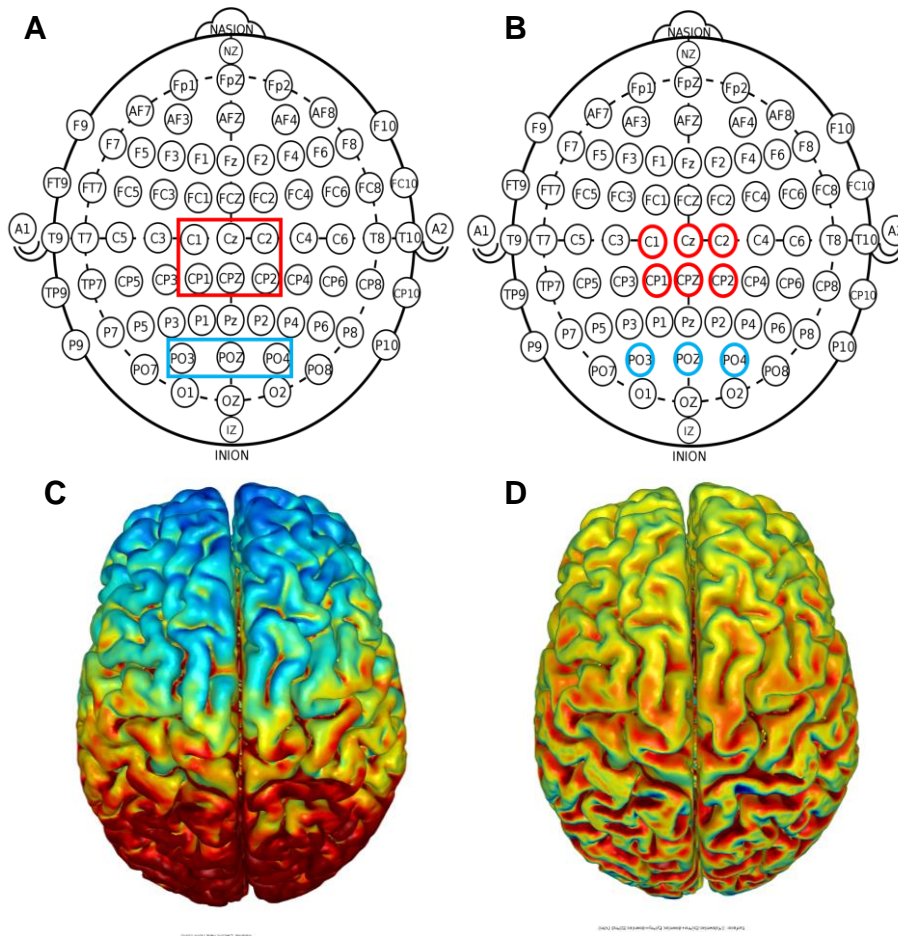


Figure 3.3 Rectangular electrode placement for conventional transcranial direct current stimulation used as a reference (A) and ring electrode placement for the simulated conventional tDCS used in the present study (red = anodal electrode; blue = cathodal electrode). Computational modeling of finite element model of the total (C) and radial (D) electric fields induced by simulated conventional tDCS. A field intensity of 0.30 V/m was set for both figure C and D (directionless. blue = zero electric fields; red = peak magnitude). Radial electric field (D) considers the direction of current (blue = peak outward current; green = zero normal current; red = peak inward current).

An active sham was applied with 2.0 mA for 20 min with the same electrode location as the HD-tDCS condition, but with different current intensity (in milliamperes) for each electrode as follows: C3 (-0.1 mA), C4 (-0.1 mA), Cz (-1.2 mA), FC1 (-0.2 mA), FC2 (-0.2 mA), C1 (1.0 mA), C2 (1.0 mA) P1 (-0.1 mA), P2 (-0.1 mA). Considering that the sensations for HD-tDCS are more intense and prolonged than conventional tDCS, we used an active sham, in which the electrical stimuli is

applied during the entire duration the experiment but most of the current travels from one electrode to the one right next to it and, therefore, most of the current does not penetrate the skull and cerebral cortex (RICHARDSON; FILLMORE; DATTA, 2014). However, the sensations of stimulation similar.

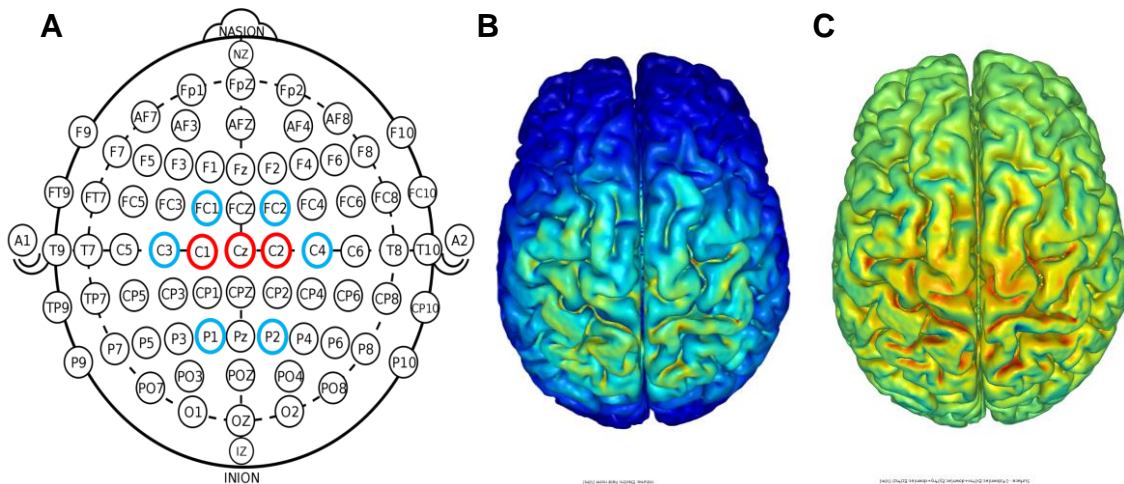


Figure 3.4 Ring electrode placement for the high-definition transcranial direct current stimulation montage (A) used in the present study (red = anodal electrode; blue = cathodal electrode). Computational modeling of finite element model of the total (B) and radial (C) electric fields induced by high-definition tDCS. A field intensity of 0.30 V/m was set for both figure B and C (directionless. blue = zero electric fields; red = peak magnitude). Radial electric field (C) considers the direction of current (blue = peak outward current; green = zero normal current; red = peak inward current).

At the end of the session, participants filled a questionnaire proposed by Fertoni et al. (2015) regarding the type, intensity and duration of the symptoms felt during the stimulation period, as well as, its influence on their exercise performance, side, and adverse effects.

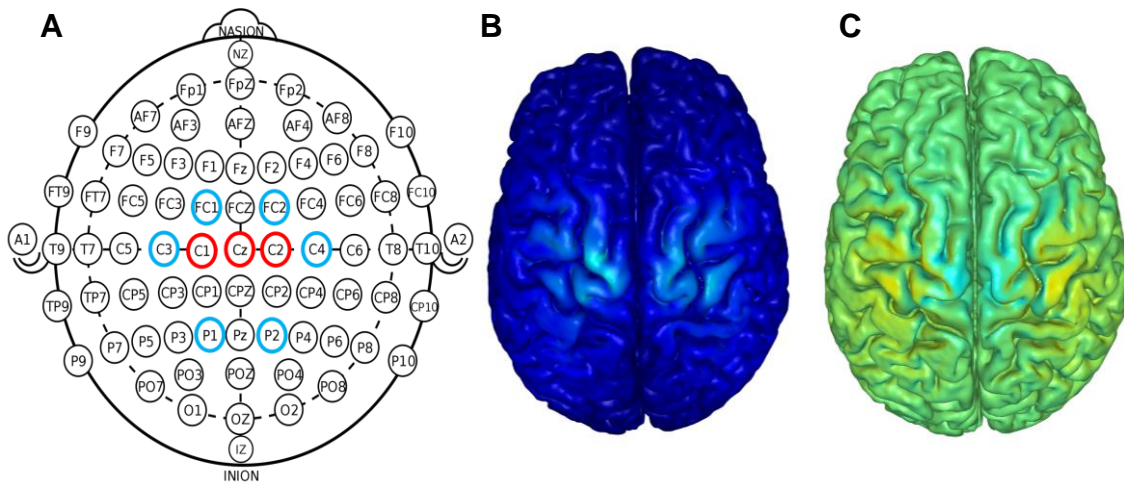


Figure 3.5 Ring electrode placement for the active sham transcranial direct current stimulation montage (A) used in the present study (red = anodal electrode; blue = cathodal electrode). Computational modeling of finite element model of the total (B) and radial (C) electric fields induced by active sham tDCS. A field intensity of 0.30 V/m was set for both figure B and C (directionless. blue = zero electric fields; red = peak magnitude). Radial electric field (C) considers the direction of current (blue = peak outward current; green = zero normal current; red = peak inward current).

3.2.8 Perceived exertion and associative thoughts

RPE was measured using the Borg 6-20 RPE scale to estimate peripheral (legs) and whole-body perceived exertion during exercise. RPE anchoring was “number 7 represents unloaded cycling while number 19 indicates an exertion similar to exhaustive cycling” (FONTES et al., 2010). RPE was defined to participants as the intensity of effort, strain, discomfort, or fatigue felt during the exercise (BORG, 1982).

Associative thoughts were defined as those directed towards bodily symptoms and measured using a scale ranging from zero (0) to 100%, where 100 represents only associative thoughts. Dissociative thoughts were defined as thoughts that distract the subjects from the exercise being performed and directed towards external factors and were measured as the remainder of the thought score not described as associative thoughts (BADEN et al., 2005). Standard instructions about reporting

RPE and associative thoughts were given before the maximal incremental session and remembered before starting each TTE test.

3.2.9 Heart rate and respiratory gas exchange

HR was recorded continuously using an HR monitor (RS800cx, Polar Electro OR, Finland) with 1000 Hz sampling rate. The HR data were downloaded by Polar Pro Trainer 5 (Polar, Finland) for further analysis. The respiratory gas exchange was continuously analyzed during the incremental and constant load TTE tests using a metabolic cart (Quark CPET, Cosmed, Rome, Italy) on a breath-by-breath basis. Before each test, the equipment was calibrated following the manufacturer's instructions and using a gas mixture of known concentration and a 3-liter calibration syringe (Cosmed, Rome, Italy). For the analysis, the data were averaged by 15 s. The data correspondent to the last 15 s of each stage of the incremental test and every minute of the constant load TTE test was used for the analysis. Also, the highest averaged O₂ uptake value obtained during the incremental test was defined as the maximum oxygen uptake (VO_{2max}).

3.2.10 Statistical analysis

The normal distribution of the data was analyzed by Shapiro-Wilk's test. Accordingly, descriptive statistics were used to describe sample characteristics with either mean and standard deviations or median and interquartile range. Likewise, a paired t-test or Wilcoxon test were used to compare TTE, HR_{max}, VO_{2max}, and baseline psychological state. In addition, intraclass correlation coefficient (ICC) was used to assess the test-retest reliability of the two best performances without intervention. Also, the standard error of measurement [SEM = SD × √(1-r)] and the minimum detectable change [MDC = 1.96 × √(2 × SEM)] was calculated. Additionally, the agreement between measures was assessed using the Bland-Altman plots (1986), in which the average of the two measurements [(M1 + M2) / 2] is

displayed on the X-axis and the difference between the two measures (M1 - M2) on the Y-axis, for each participant. The agreement was confirmed when the line of equality (zero line) is within the 95% confidence interval (95%CI) of the averaged differences.

An analysis of variance (ANOVA) with repeated measures was used to compare the results of TTE and HR_{max}. Baseline psychological state and the sensations related to tDCS were compared using a Friedman test. Furthermore, a two-way ANOVA with repeated measures was used to compare HR, VO₂, associative thoughts, peripheral and whole-body RPE during TTE using either tDCS condition (HD-tDCS, simulated conventional tDCS, and sham) or the TTE test without intervention (TTE1 or TTE2), and the time points as factors for comparisons. The homogeneity of the variances was analyzed using Levene's test. Mauchly's test was used to evaluate the sphericity assumption and, whenever sphericity was violated, Greenhouse-Geisser epsilon correction was used. Bonferroni's post hoc test was used whenever a significant F was found. Partial eta squared (η^2_p) was reported as a measure of the effect size. The P value was set at ≤ 0.05 was considered significant. The statistical package Statistica[®] 8.0 was used for the data analysis.

In addition, we calculated the effect size using Cohen's d for planned comparisons (experimental conditions against sham) and it was interpreted following recommendations of Hopkins (2016). Moreover, we used a magnitude-based inference analysis to assess the likelihood of the intervention to have a positive, trivial or negative clinical (practical) effects on the time to exhaustion (HOPKINS et al., 2009). This analysis was performed using the spreadsheets available elsewhere (<http://www.sportsci.org/resource/stats/index.html>) (HOPKINS, 2006).

3.3 RESULTS

3.3.1 Reliability of the outcome measures

Most participants displayed performance in TTE with < 10% variation in two (50%) or three sessions (42,9%). The maximum number of session to stabilize performance in TTE was four sessions in one individual (7.1%). There was no difference in resting HR and VO₂, as well as HR_{max}, VO_{2max}, PPO between cyclists and rowers (P > 0.05).

3.3.1.1 TTE, HR_{max}, and VO_{2max}

A paired t-test showed no difference between neither the best two performances of TTE (t = -0.228; P = 0.82; r = 0.97; Figure 3.6), HR_{max} (t = 0.741; P = 0.472), and VO_{2max} (t = 0.081; P = 0.93) attained during TTE test. The TTE presented an excellent reliability with an ICC = 0.984 (95%CI = 0.951 - 0.995) and the Bland-Altman plots also confirmed the agreement between measures (see Appendix G). The SEM and MDC for TTE was 31.1 s and 15.4 s, respectively. In addition, HR_{max} (ICC = 0.918; 95%CI = 0.745 to 0.974) and VO_{2max} (ICC = 0.934; 95%CI = 0.796 to 0.979) displayed an excellent reliability and agreement between measures (see Appendix G).

3.3.1.1 HR, VO₂, associative thoughts, leg and whole-body RPE during TTE test

A main effect of time was found on HR [$F_{(17, 34)} = 74.75$; P < 0.0001; $\eta^2p = 0.974$], with no main effect of test (P = 0.817; $\eta^2p = 0.033$) or test x time interaction (P = 0.206; $\eta^2p = 0.408$). Similarly, a main effect of time was found on VO₂ [$F_{(17, 34)} = 9.77$; P < 0.0001; $\eta^2p = 0.830$], with no main effect of test (P = 0.213; $\eta^2p = 0.620$) or test x time interaction (P = 0.652; $\eta^2p = 0.293$). Regarding perceptual responses, only

a main effect of time was found for whole-body RPE [$F_{(17, 34)} = 12.66$; $P < 0.0001$; $\eta^2p = 0.864$], with no main effect of test ($P = 0.835$; $\eta^2p = 0.027$) or test x time interaction ($P = 0.935$; $\eta^2p = 0.200$). Likewise, a main effect of time was found for leg RPE [$F_{(17, 34)} = 12.84$; $P < 0.0001$; $\eta^2p = 0.865$], with no main effect of test ($P = 0.305$; $\eta^2p = 0.482$) or test x time interaction ($P = 0.998$; $\eta^2p = 0.114$). Regarding the associative thoughts, there was no effect of neither test ($P = 0.547$; $\eta^2p = 0.205$), time ($P = 0.220$; $\eta^2p = 0.404$), or test x time interaction ($P = 0.226$; $\eta^2p = 0.402$). Figure 3.6 displays the physiological and perceptual responses obtained during the TTE test.

There was no difference in baseline psychological state between the two sessions in which the best performance was achieved: **vigor** [10.5 (6.75 – 13.0) vs. 9.0 (6.75 – 10.5); $Z = -1.207$; $P = 0.227$], **fatigue** [0.0 (0.0 – 2.0) vs. 0.0 (0.0 – 1.0); $Z = -0.75$; $P = 0.45$], **tension** [0.5 (0.0 – 2.0) vs. 0.0 (0.0 – 1.0); $Z = -1.414$; $P = 0.16$], **confusion** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $Z = 0.000$; $P = 0.32$], **anger** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $Z = -1.000$; $P = 0.32$], and **depression** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $Z = -1.000$; $P = 0.32$], for the first and second TTE test, respectively.

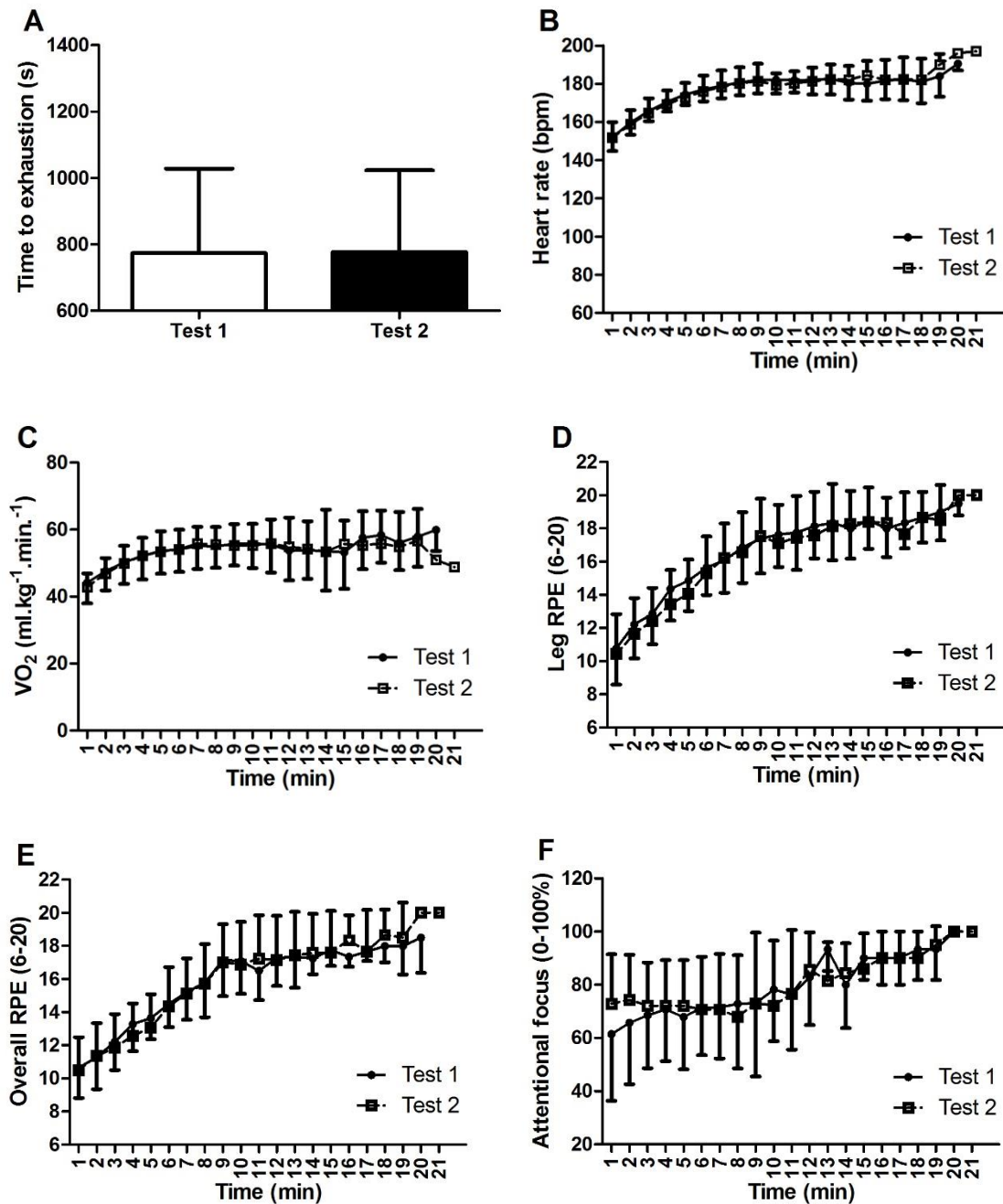


Figure 3.6 Response of the two best performances in the reproducibility test of the outcome measures during a time to exhaustion test in athletes ($n = 14$). Time to exhaustion (A), heart rate (B), oxygen uptake (C), leg perceived exertion (D), whole-body perceived exertion (E), and associative thoughts (F).

3.3.2 *Intervention overview*

tDCS was well-tolerated with no side or adverse effect being reported. Table 3.2 summarizes the sensations felt during the stimulation period. The most common sensations reported was itching, burning, heating, and pitching that was felt on the head, started at the beginning or middle of the stimulation with varying duration. No other sensation was reported. Importantly, no subject reported these sensations affected their performance in any tDCS condition.

Regarding the blinding of participants, only one volunteer participated in a previous study involving conventional tDCS. He said he was 80% sure that his first session was sham, but his guess was wrong. The other participants believed they were stimulated in all sessions.

3.3.3 *Effect of tDCS on the main outcome measures*

Figure 3.7 displays the results in terms of time to exhaustion for each tDCS condition. There was no effect of tDCS condition in TTE [$F_{(2, 16)} = 0.829$; $P = 0.45$; $\eta^2p = 0.094$]. Likewise, there was no difference in HR_{max} [$F_{(2, 16)} = 0.048$; $P = 0.953$; $\eta^2p = 0.005$].

Figure 3.8 summarizes the results of HR, associative thoughts, peripheral and whole-body RPE during TTE. There was a significant main effect of time on the HR [$F_{(14, 28)} = 55.86$; $P < 0.0001$; $\eta^2p = 0.965$] and condition x time interaction [$F_{(28, 56)} = 1.76$; $P = 0.036$; $\eta^2p = 0.468$], with no effect of condition [$F_{(2, 4)} = 1.67$; $P = 0.297$; $\eta^2p = 0.455$]. However, the post hoc test did not identify any meaningful difference between conditions. There was only a main effect of time on peripheral RPE [$F_{(14, 28)} = 14.150$; $P < 0.0001$; $\eta^2p = 0.876$], with no effect of condition [$F_{(2, 4)} = 0.910$; $P = 0.473$; $\eta^2p = 0.313$] or condition x time interaction [$F_{(28, 56)} = 0.743$; $P = 0.801$; $\eta^2p = 0.271$]. Equally, a main effect of time was found on whole-body RPE [$F_{(14, 28)} = 11.436$; $P < 0.0001$; $\eta^2p = 0.851$], without a main effect of condition [$F_{(2, 4)} = 1.130$; $P = 0.408$; $\eta^2p = 0.361$] or condition x time interaction [$F_{(28, 56)} = 0.632$; $P = 0.905$; $\eta^2p =$

0.240]. No main effect of time [$F_{(14, 28)} = 1.343$; $P = 0.245$; $\eta^2p = 0.401$], condition [$F_{(2, 4)} = 2.440$; $P = 0.203$; $\eta^2p = 0.550$], or condition x time interaction [$F_{(28, 56)} = 0.712$; $P = 0.835$; $\eta^2p = 0.263$] was found for associative thoughts.

Table 3.2 Sensations felt during simulated conventional, high-definition (HD), active sham transcranial direct current stimulation by athletes (n = 14).

Sensation	Sham	Conventional	High-definition	χ^2	P
Itching	0.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 1.5)	1.0 (0.0 - 2.0)	2.0	0.37
Pain	0.0	0.0	0.0	n/a	n/a
Burning	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	2.7	0.26
Warmth/Heat	0.0 (0.0 - 0.5)	0.0 (0.0 - 0.5)	0.0 (0.0 - 0.5)	0.0	1.00
Pinching	1.0 (0.0 - 1.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	2.3	0.31
Metallic/Iron taste	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	3.7	0.16
Fatigue	0.0	0.0	0.0	n/a	n/a
Beginning	1.0 (1.0 - 2.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	1.0 (1.0 - 1.5)	3.5	0.17
Duration	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	0.1	0.95
Affect performance	0.0	0.0	0.0	n/a	n/a

Note: data described as median (interquartile range); N/A = not applicable.

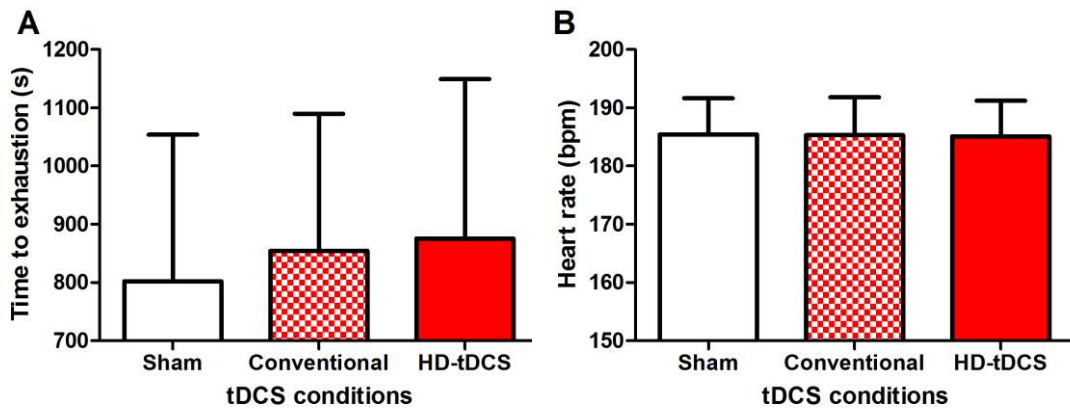


Figure 3.7 Effect of anodal simulated conventional, high-definition, and sham tDCS on the time to exhaustion (A) and maximum values of heart rate (B) in a time to exhaustion test with a constant load at 80% of peak power in athletes (n = 9).

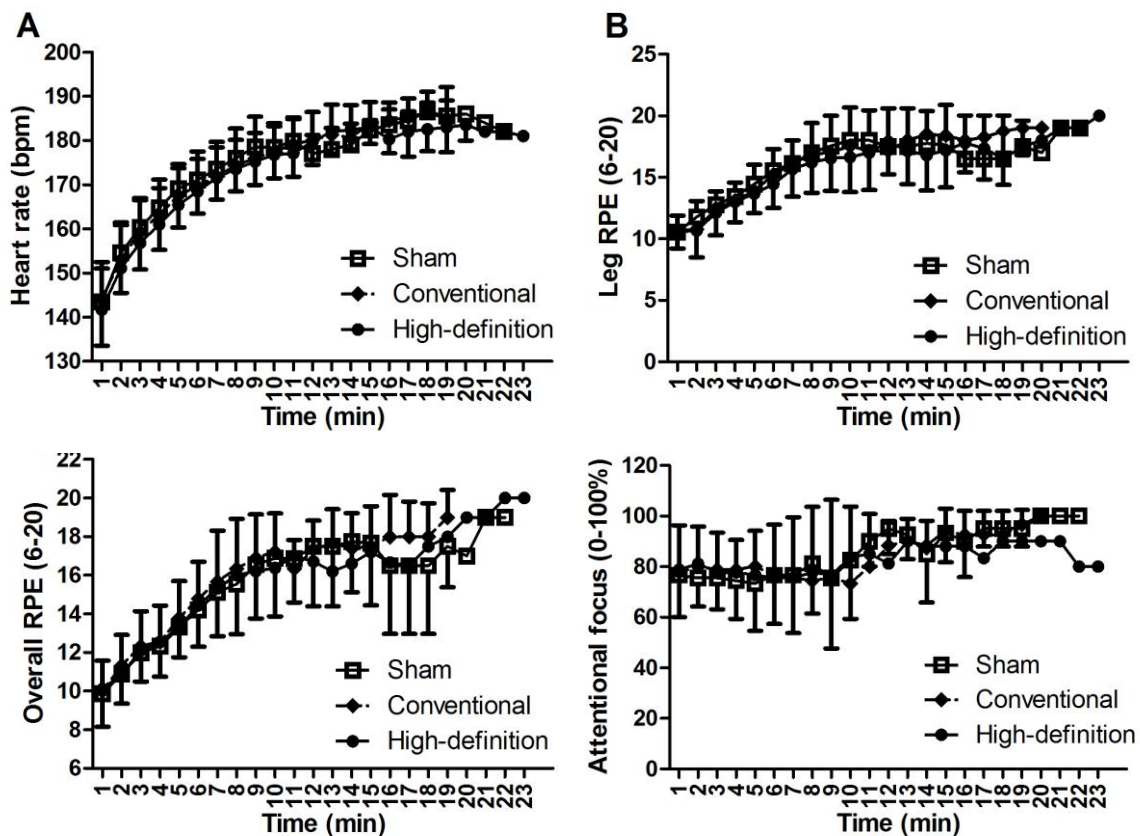


Figure 3.8 Effect of anodal simulated conventional, high-definition, and sham tDCS on heart rate (A), peripheral (B) and whole-body (C) perceived exertion, and associative thoughts (D) during the time to exhaustion test with a constant load at 80% of peak power in athletes (n = 9).

There was no difference in baseline psychological state between tDCS conditions: **vigor** [9.0 (6.0 – 10.5) vs. 8.0 (6.5 – 11.0) vs. 10.0 (6.0 – 12.5); $\chi^2 = 3.50$; $P = 0.174$], **fatigue** [0.0 (0.0 – 1.0) vs. 0.0 (0.0 – 1.0) vs. 0.0 (0.0 – 1.0); $\chi^2 = 1.00$; $P = 0.607$], **tension** [0.0 (0.0 – 0.5) vs. 0.0 (0.0 – 0.5) vs. 0.0 (0.0 – 0.5); $\chi^2 = 0.286$; $P = 0.867$], **confusion** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $\chi^2 = 2.00$; $P = 0.368$], **anger** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $\chi^2 = 2.00$; $P = 0.368$], and **depression** [0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0) vs. 0.0 (0.0 – 0.0); $\chi^2 = 2.00$; $P = 0.368$], for sham, simulated conventional, and HD-tDCS, respectively.

3.3.4 Individual data analysis and magnitude based-inference on the effect of tDCS for improving TTE in athletes

Figure 3.9 displays the TTE for both reproducibility of performance and experimental phases as well as comparisons between conditions. In addition, we displayed individual participant data. Although the results of individual participants are mixed, the magnitude-based inference showed a possible positive effect of both simulated conventional and HD-tDCS for improving the athletes' performance compared not only to sham but also to the athletes' best performance without tDCS (Table 3.3).

Table 3.3 Magnitude-based inference of the effect of simulated conventional (CV) and High-Definition (HD) transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving the time to exhaustion in athletes (n = 9).

Comparisons	ES (90% CL)	Magnitude	Quantitative chance (%)			Qualitative chance
			Beneficial	Trivial	Harmful	
HD-tDCS vs. Sham	0.29 (-0.08 to 0.65)	Small	66	32	2	Possibly positive
CV-tDCS vs. Sham	0.22 (-0.26 to 0.69)	Small	53	40	7	Unclear
HD-tDCS vs. CV-tDCS	-0.09 (-57 to 0.39)	Trivial	15	51	34	Unclear
HD-tDCS vs. Best	0.42 (-0.16 to 0.99)	Small	75	21	4	Possibly
CV-tDCS vs. Best	0.36 (-0.04 to 0.76)	Small	76	22	2	Likely
Sham vs. Best	0.14 (-0.24 to 0.51)	Trivial	38	55	7	Unclear

Note: Effect size (ES) is Cohen's d (absolute change in one condition vs. the absolute change in other) and 90% confidence limits (90% CL).

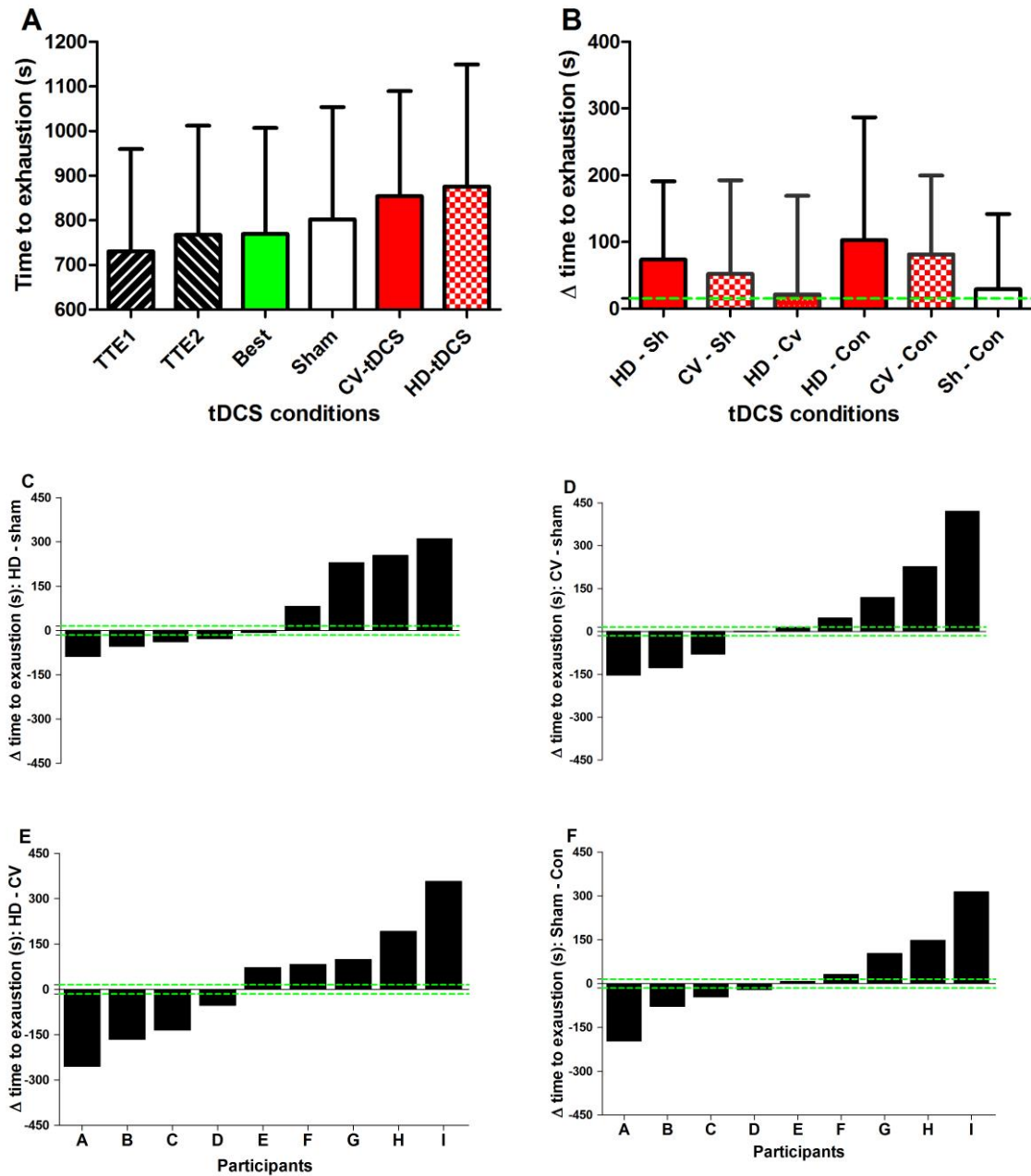


Figure 3.9 Time to exhaustion in all sessions of the study (A), differences in time to exhaustion between conditions (B), and individual responses for different transcranial direct current stimulation conditions for a time to exhaustion test in athletes (n = 9). Note: the control condition was considered as the best individual performance without intervention; dashed green lines indicate the mean detectable change (15.4 s); TTE = time to exhaustion test without intervention; Con = control; CV = simulated conventional.

3.4 DISCUSSION

In the present study, we applied a simulated conventional and HD-tDCS in order to test the hypothesis that the improved focality and greater magnitude of neuronal excitability of HD-tDCS would improve the TTE in athletes to a greater extent than simulated conventional tDCS. Briefly, we found no effect of either form of tDCS application on neither exercise performance, physiological, nor perceptual responses to exhaustive exercise.

Our findings are contrary to previous studies that assessed the effect of tDCS on exercise performance of athletes (OKANO et al., 2015; SASADA et al., 2017). Okano et al. (2015) applied anodal tDCS over the temporal cortex before incremental exercise in elite cyclists and found increased time to exhaustion and peak power compared to sham. Sasada et al. (2017) applied anodal tDCS over the motor cortex of collegiate athletes from various modalities (e.g. track and field, basketball, baseball, etc.) before an all-out 30-s sprint on a cycle ergometer and found an increased mean power compared to cathodal tDCS, but not compared to sham. It is worth noting, however, that neither study assessed performance reliability of their samples and physical test used. This makes unclear whether there was a true effect of tDCS on exercise performance or, instead, a variation in performance within the expected range occurred. Therefore, the findings on the effects of tDCS on athletes' physical performance remain uncertain.

Likewise, studies enrolling physically active subjects have also shown mixed findings (ANGIUS et al., 2015, 2018; VITOR-COSTA et al., 2015). While Vitor-Costa et al. (2015) and Angius et al. (2018) found increased time to exhaustion after anodal tDCS over the motor cortex, Angius et al. (2015) did not. Again, these studies lack measures of performance reliability. This is particularly worrying considering that these individuals may vary physical performance by great amounts. For example, Jeukendrup et al (1996) showed that the coefficient of variation for the TTE test was 26.6% in well-trained recreational or competitive cyclists and triathletes. Interestingly, the improvement in performance found in the aforementioned studies was approximately 21% (ANGIUS et al., 2018; VITOR-COSTA et al., 2015). In the present

study, before undergoing tDCS intervention participants had to present performance stability to allow researchers to know their “true” maximal voluntary performance. The SEM and MDC was 31.1 s and 15.4 s, respectively. Future studies may use these values as a reference when assessing performance reliability is not possible.

In this regard, one should consider the difference and reproducibility in performance between athletes and non-athletes individuals. Athletes are accustomed to performing the exercise of maximum nature almost on a daily basis and this makes them more likely to present reproducible maximal performances. In addition, considering their high fitness level and competitive interest, in maximal effort exercise, athletes are more eager to perform the exercise. On the other hand, non-athlete individuals (e.g. physically active) might be more susceptible to suffer interference from different sources, such as emotional variations or even fear to exercise at exhaustive intensities, what increases performance variability, and, therefore, more probable their performance to be influenced by tDCS or other interventions. It is likely that there is a ceiling effect in athletes’ physical performance, which may possibly be an explanation for the null findings in the present study. In fact, the baseline level of function has shown to influence both cognitive and motor effects of tDCS (LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015), in which individuals with poorer baseline level of function showing improvements after tDCS while those with higher levels of function displays lower or no improvements or even a detrimental effect on performance. For instance, Furuyama et al. (2014) showed that anodal tDCS over M1 improved fine motor control in musically untrained individuals, but decreased performance in pianists. Similarly, Rosen et al. (2016) showed that anodal tDCS over the right dorsolateral prefrontal cortex enhanced improvisation performance in jazz pianists with less experience but hindered those with more expertise. Therefore, it is likely that less trained individuals may likely benefit from a higher degree of the possible performance enhancements effect of tDCS compared to athletes.

On the other hand, although the statistical tests did not find a significant difference, the magnitude-based inference showed that both simulated conventional and HD-tDCS had an effect of small magnitude compared to both the sham condition and the best individual performance without tDCS, which is likely positive for improving performance (see Table 3.3), with a possibly trivial difference between

them. In addition, individual data analysis showed that some athletes responded well to tDCS intervention. Despite it is largely diffused that only an effect of at least moderate size is relevant, the importance of an effect is ultimately determined by context it is applied (LAKENS, 2013). In the case of athletes, even a small effect size can have an important impact on the outcome of a competition.

Interestingly, there was a variation in response to tDCS with some individuals improving the time to exhaustion by different amounts, while others decreased it (see figure 3.9). Although this might seem strange at first, studies have looked into the factors that may explain interindividual variability (KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). Wiethoff et al. (2014) showed that about 50% of the participants had minor or no change in cortical excitability after tDCS. From the participants who responded to tDCS, 36% presented the “classical” polarity-dependent response in cortical excitability (anodal-excite/cathodal-inhibit), while 21% displayed the inverted polarity-dependent response (anode-inhibit/cathode-excite) (Wiethoff et al., 2014). In addition, both polarities were excitatory or inhibitory for 38% and 5% of the participants, respectively (Wiethoff et al., 2014). The factors that might influence individual responses to tDCS includes anatomical variations, the organization of local circuit, the basal level of function, psychological state, level of neurotransmitter and receptor sensibility, baseline neurophysiological state, and even genetic aspects (LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015). Future investigations should focus on possible predictors of the tDCS-induced modulation in exercise performance.

The baseline psychological state was not different neither between tests in the performance reliability assessment phase nor between experimental conditions. This result confirms that exercise performance variations were not due to oscillations in psychological states. In this regard, Marcora (2008) proposed in his psychobiological model that exercise tolerance is influenced by how much effort an individual is willing to exert and continuation of exercise is perceived as impossible. In addition, Beedie, Terry and Lane (2000) in a meta-analysis design to investigate the effects of mood states on athletic achievement and exercise performance showed that the domains of mood state have an influence on the exercise performance for different types of

sports activities (e.g. open, closed, short, long, team), especially, the domains of perceived vigor, confusion, and depression.

Similar to performance, anodal tDCS did not change HR, attentional focus (i.e. associative thoughts), peripheral and whole-body RPE (figure 3.8). This result is also in line with previous studies that did not find a significant effect of anodal tDCS over the motor representation of the lower limbs on physiological or perceptual responses (ANGIUS et al., 2015), even in the presence of an improved exercise performance (VITOR-COSTA et al., 2015). Only Angius et al. (2018) found decreased RPE after applying anodal tDCS over the motor representation of the lower limbs, but with unchanged HR. One possible explanation for the lack of change on the physiological or perceptual responses in the present study may be due to the fact that the stimulated area has no clear relationship with neither cardiac autonomic control nor the processing of sensorial or cognitive information, such as the prefrontal or insular cortex.

The lack of significant performance improvement could be partially explained by two main factors, one related to the sample size and other relate to the sham method used. First, we calculated the sample size based on the effect size of a previous study with physically active individuals (VITOR-COSTA et al., 2015). However, as discussed above non-athletes are more likely to have effects of greater magnitude. Therefore, even though we have decreased the effect size for the sample size calculation it may have overestimated the effect of tDCS on exercise performance. In fact, in a recent meta-analysis (not published data) we have found that the only significant result of tDCS on performance was with TTE test, however, the weight of Vitor-Costa's et al. (2015) study presented a disproportionate weight, which influenced the meta-analytic result.

Regarding the sham method, we adopted an active sham approach for a better blinding of the participants (HORVATH; CARTER; FORTE, 2014). This method was chosen due to the fact that: (1) the commonly used method where current is ramped up and 30 s after it is ramped down (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006), with no current for the remaining time, has been consistently showed not be adequate to deceiving participants (HORVATH; CARTER; FORTE, 2014); and (2) the

sensations from HD-tDCS are stronger than conventional and lasts longer, thus, with the active sham method the blinding of participants related to tDCS condition is improved (GARNETT; DEN OUDEN, 2015; RICHARDSON; FILLMORE; DATTA, 2014). In fact, no difference was found between sensations related to the simulated conventional (see table 3.2), HD or sham tDCS, confirming that the sham method was efficient for blind participants. However, even though the electrical current flows from one electrode to another closest to it and, in this way, most of the current is shunted on the scalp and skull, some current does penetrate the cerebral cortex and a possible modulation from this active sham method may not be ruled out (RICHARDSON; FILLMORE; DATTA, 2014). Moreover, Fiorio et al. (2014) instructed participants that transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) would induce improvement in force and applied a sham stimulation. The authors demonstrated that not only force production increased, but also enhanced excitability of the corticospinal system in the muscle specifically involved in the task (FIORIO et al., 2014). Therefore, the fact that individual belief on the effect of tDCS for improving exercise performance may have induced positive changes in performance even during sham condition may not be ruled out. In fact, almost all participants thought they were stimulated in all experimental conditions and, although not statistically significant, the time to exhaustion in sham condition was longer than the best performance without tDCS intervention (see figure 3.9).

From a practical perspective, taken together the findings of the present study and the available literature does not give clear support to the idea that tDCS can improve physical performance, and, therefore, the spreading use by and/or commercialization of tDCS for physical performance improvement to the open community is not based on evidence. More controlled studies in this field are certainly warranted. In this regard, some strengths of the present study include: (a) the use of computational modeling to predict electrode placement, current intensity and density to reach the target area, (b) the use of different tDCS application technique, (c) the analysis of performance reliability before applying intervention, and (d) the assessment of a sample of well-conditioned athletes. Our main limitation was the low achieved power due to the small sample size. However, despite the fact we assessed a low sample size, the number of subjects was determined a priori based

on a previous study with a similar design. In addition, the assessment of athletes is particularly difficult considering that for participating in the study they should refrain from exercise training for at least 24 h before the assessment session, it implies in at least six training session lost to participate in the study. This was the main reason for not taking part in the study.

3.5 CONCLUSIONS

In the present study, we did not find a significant effect of simulated conventional or HD-tDCS on exercise performance. Our magnitude-based inference suggests that the effect of tDCS on physical performance of athletes is likely positive, but of small magnitude. It should be emphasized, however, that in term of sports performance even a difference of small magnitude may represent an important practical impact, for instance, on the outcome of a contest.

CAPITULO 4

Considerações finais

4.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente tese a hipótese de que (a) a modulação produzida pela ETCC na excitabilidade neuronal melhoraria o desempenho físico de adultos saudáveis, e (b) a técnica de ETCC-HD seria mais eficaz para melhorar o desempenho físico de atletas que a ETCC convencional simulada. Dois artigos foram produzidos, sendo uma revisão sistemática da literatura com meta-análise e um estudo experimental. Nesse sentido, tanto a revisão sistemática da literatura como o estudo experimental sugeriram que a que a ETCC não melhora o desempenho físico em exercícios de força muscular ou cíclico de corpo inteiro.

Por meio da revisão sistemática constatamos que a ETCC tem sido utilizada de forma aguda e crônica na tentativa de melhorar o desempenho físico em um amplo espectro de testes físicos que envolvem a força muscular isométrica, isocinética e dinâmica, assim como exercícios cíclicos de corpo inteiro. Esses últimos, apresenta, relação mais próxima da realidade de algumas modalidades esportivas. No processo de revisão foi identificado uma série de limitações importantes nos estudos encontrados, como baixo controle de variáveis de confusão, pequeno número amostral, justificativa relativamente pouco fundamentadas dos parâmetros relativos à ETCC em si (local de estimulação, posicionamento dos eletrodos, intensidade, duração e densidade da corrente elétrica). Além disso, a falta de padronização na aplicação da ETCC em si contribuí para a variabilidade encontrada nos resultados entre estudos. Entretanto, o número limitado de estudos que são possíveis de ser combinados em uma meta-análise impossibilita a realização de uma meta-regressão, que permitiria, por exemplo, verificar quais os melhores parâmetros de estimulação (intensidade, densidade e duração da corrente elétrica) assim como a melhor área para aplicação da ETCC para melhora do desempenho físico.

Uma característica peculiar é que os estudos envolvendo força isométrica utilizam de 20% a 30% da força isométrica voluntária máxima, o que possui pouca

representatividade não apenas para o desempenho físico em um contexto esportivo ou de exercício físico, mas também para atividades de vida diária. Os estudos futuros podem buscar utilizar uma intensidade de esforço mais relacionada ao contexto de exercício físico ou esporte. Por outro lado, os estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre o desempenho em exercício cíclico de corpo inteiro utilizaram, em sua maioria, testes exaustivos em ciclo ergômetro com carga fixa de 70% a 80% da capacidade máxima dos indivíduos. Adicionalmente, apesar de grande parte dos estudos originais, artigos de revisão e de opinião relacionarem os achados a uma aplicação esportiva, inclusive discutindo-se a respeito de “neurodoping”, apenas dois dos 22 estudos incluídos avaliaram atletas de fato. Outra possibilidade a ser explorada por estudos futuros é a possibilidade de que existe um efeito de pequena magnitude ou mesmo um efeito teto em indivíduos altamente treinados ou atletas, enquanto indivíduos com menor nível de treinamento físico ou condicionamento apresentem efeito de maior magnitude. A medida que novos achados forem sendo divulgados na literatura, uma atualização ou nova meta-análise poderá ser realizada considerando os novos estudos, e possivelmente uma meta-regressão a fim de saber os parâmetros que são preditores do efeito da ETCC sobre o desempenho físico. Em suma, até o presente a literatura disponível não suporta de forma conclusiva o uso da ETCC para melhora do desempenho físico.

A realização do estudo original permitiu explorar com maior profundidade se diferentes formas de aplicação da ETCC sobre a representação motora dos membros inferiores melhoraria o desempenho físico de atletas altamente condicionados. Os resultados indicaram que a ETCC convencional simulada e a ETCC-HD não modificaram a resposta cardiovascular, percepção de esforço, foco de atenção durante o exercício assim como o desempenho físico, o que confirma o resultado verificado na revisão sistemática com meta-análise. A principal dificuldade encontrada na realização do estudo experimental diz respeito a complexidade do desenho experimental.

Entretanto, cabe ressaltar uma série de observações feitas durante as avaliações e que podem ser consideradas por estudos futuros. Primeiramente, o número elevado de visitas ao laboratório assim como a inclusão de medidas que aumentam a duração das sessões de avaliação na maioria das vezes deixava os

participantes entediados ou impacientes com as sessões de avaliação, o que certamente contribuiu para uma diminuição da disposição do participante em se exercitar até o seu máximo de fato. Por exemplo, apesar de não ter sido incluído na presente tese, os experimentos do estudo envolveram a medida da atividade eletroencefalográfica, cuja preparação é demorada e o tempo de medida prolongava a duração da coleta. A falta de familiaridade com os procedimentos e equipamentos envolvidos na pesquisa (apesar de haver um procedimento de familiarização) possivelmente influenciou nas respostas encontradas.

Além disso, apesar da medida das respostas psicofisiológicas serem importantes para compreender os efeitos da ETCC sobre estas e possivelmente entender os mecanismos, a avaliação destas respostas incomodava os participantes, particularmente em intensidades elevadas, o que normalmente fazia com que estes se distraíssem para responder e parassem o exercício. Vários participantes comentaram que o que atrapalhava o desempenho deles era ter de responder as escalas. Estudos futuros deveriam se concentrar na variável de desfecho e desenhar o experimento de forma que outras medidas não influenciem nesta. Especialmente, quando o desfecho principal for o desempenho físico.

REFERÊNCIAS

ABDELMOULA, A.; BAUDRY, S.; DUCHATEAU, J. Anodal transcranial direct current stimulation enhances time to task failure of a submaximal contraction of elbow flexors without changing corticospinal excitability. **Neuroscience**, v. 322, p. 94–103, 2016.

AMANN, M. et al. Somatosensory feedback from the limbs exerts inhibitory influences on central neural drive during whole body endurance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 6, p. 1714–1724, 2008.

ANGIUS, L. et al. The effect of transcranial direct current stimulation of the motor cortex on exercise-induced pain. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 11, p. 2311–2319, 2015.

ANGIUS, L. et al. Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 1, p. 108–117, jan. 2018.

ANGIUS, L.; HOPKER, J.; MAUGER, A. R. The ergogenic effects of transcranial direct current stimulation on exercise performance. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 1–7, 14 fev. 2017.

BADEN, D. A. et al. Effect of anticipation during unknown or unexpected exercise duration on rating of perceived exertion, affect, and physiological function. **British journal of sports medicine**, v. 39, n. 10, p. 742–746, out. 2005.

BANISSY, M. J.; MUGGLETON, N. G. Transcranial direct current stimulation in sports training: potential approaches. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, p. 1–3, 2013.

BARWOOD, M. J. et al. The effects of direct current stimulation on exercise performance, pacing and perception in temperate and hot environments. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 6, p. 842–849, 2016.

BATSIKADZE, G. et al. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. **The Journal of physiology**, v. 591, n. 7, p. 1987–2000, 2013.

BECHARA, A.; DAMASIO, H.; DAMASIO, A. R. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. **Cerebral cortex**, v. 10, p. 295–307, 2000.

BEEDIE, C. J.; TERRY, P. C.; LANE, A. M. The profile of mood states and athletic performance: Two meta-analyses. **Journal of Applied Sport Psychology**, v. 12, n. 1, p. 49–68, 2000.

BERTHELOT, G. et al. Has athletic performance reached its peak? **Sports Medicine**, v. 45, n. 9, p. 1263–1271, 2015.

BIGLIASSI, M. Corollary discharges and fatigue-related symptoms: the role of

attentional focus. **Frontiers in Psychology**, v. 6, p. 6–9, 2015.

BIKSON, M. et al. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of “return” electrode’s position and size. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 12, p. 1976–1978, 2010.

BIKSON, M. et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641–661, 2016.

BIKSON, M. et al. Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: an NIMH-sponsored workshop. **Brain Stimulation**, v. [Epub ahead of print], p. 1–16, dez. 2017.

BIKSON, M.; RAHMAN, A.; DATTA, A. Computational models of transcranial direct current stimulation. **Clinical EEG and Neuroscience**, v. 43, n. 3, p. 176–183, 2012.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v. 1, n. 8476, p. 307–10, fev. 1986.

BORCKARDT, J. J. et al. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. **Journal of Pain**, v. 13, n. 2, p. 112–120, 2012.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 14, n. 5, p. 377–381, 1982.

BRÜMMER, V. et al. Primary motor cortex activity is elevated with incremental exercise intensity. **Neuroscience**, v. 181, p. 150–162, 2011.

BRUNONI, A. R. et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. **The British Journal of Psychiatry**, v. 208, n. 6, p. 522–531, 2016.

BUTTON, K. S. et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 5, p. 365–376, 2013.

CAPARELLI-DAQUER, E. M. et al. **A pilot study on effects of 4x1 High-Definition tDCS on motor cortex excitability**. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. **Anais...IEEE**, ago. 2012 Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/6346036/>>

CHRISTENSEN, P. M. et al. Caffeine and bicarbonate for speed. A meta-analysis of legal supplements potential for improving intense endurance exercise performance. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 1–16, 9 maio 2017.

COGIAMANIAN, F. et al. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. **European Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 242–249, jul. 2007.

COLZATO, L. S.; KIBELE, A. How different types of meditation can enhance athletic

performance depending on the specific sport skills. **Journal of Cognitive Enhancement**, v. 1, n. 2, p. 122–126, 2017.

COLZATO, L. S.; NITSCHKE, M. A.; KIBELE, A. Noninvasive brain stimulation and neural entrainment enhance athletic performance—a review. **Journal of Cognitive Enhancement**, v. 1, n. 1, p. 73–79, 31 mar. 2017.

CRAIG, A. D. Human feelings: why are some more aware than others? **Trends Cogn Sci**, v. 8, n. 6, p. 239–241, 2004.

CRAIG, A. D. Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 364, n. 1525, p. 1933–1942, 2009a.

CRAIG, A. D. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 1, p. 59–70, 2009b.

DATTA, A. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. **J Neural Eng**, v. 5, n. 2, p. 163–174, 2008.

DATTA, A. et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. **Brain Stimulation**, v. 2, n. 4, p. 201–207, out. 2009.

DATTA, A. et al. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, n. OCT, p. 1–8, 2012.

DAVIS, N. J. Neurodoping: brain stimulation as a performance-enhancing measure. **Sports Medicine**, v. 43, n. 8, p. 649–653, 2013.

DAYAN, E. et al. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. **Nature Neuroscience**, v. 16, n. 7, p. 838–844, 25 jun. 2013.

EDWARDS, A. M.; POLMAN, R. C. J. Pacing and awareness: brain regulation of physical activity. **Sports Medicine**, v. 43, n. 11, p. 1057–1064, 2013.

EDWARDS, D. et al. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. **NeuroImage**, v. 74, p. 266–275, jul. 2013.

EDWARDS, D. J. et al. Transcranial direct current stimulation and sports performance. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 1–4, 10 maio 2017.

EKKEKAKIS, P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. **Journal of sport & exercise psychology**, v. 31, n. 4, p. 505–553, 2009.

ENDERS, H. et al. Changes in cortical activity measured with EEG during a high intensity cycling exercise. **Journal of neurophysiology**, v. 115, n. 1, p. 379–388,

2015.

ESMAEILPOUR, Z. et al. Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 2, p. 310–321, mar. 2018.

FERTONANI, A.; FERRARI, C.; MINIUSSI, C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 11, p. 2181–2188, 2015.

FIORIO, M. et al. Placebo-induced changes in excitatory and inhibitory corticospinal circuits during motor performance. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 11, p. 3993–4005, 2014.

FLOOD, A. et al. The effects of elevated pain inhibition on endurance exercise performance. **PeerJ**, v. 5, p. e3028, 2017.

FONTES, E. B. et al. The relationship between rating of perceived exertion and muscle activity during exhaustive constant-load cycling. **International Journal of Sports Medicine**, v. 31, n. 10, p. 683–688, 2010.

FRAZER, A. et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex increases cortical voluntary activation and neural plasticity. **Muscle & Nerve**, v. 54, n. 5, p. 903–913, 2016.

FRITSCH, B. et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. **Neuron**, v. 66, n. 2, p. 198–204, 2010.

FURUYA, S. et al. Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. **The Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 41, p. 13834–13839, 2014.

GALLOWAY, S. M. The effect of biofeedback on tennis service accuracy. **International Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 9, n. 3, p. 251–266, set. 2011.

GANDEVIA, S. C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. **Physiological reviews**, v. 81, n. 4, p. 1725–89, 2001.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 845–850, 2006.

GARNETT, E. O. et al. On the use of the terms anodal and cathodal in high-definition transcranial direct current stimulation: a technical note. **Neuromodulation**, v. 18, n. 8, p. 705–712, 2015.

GARNETT, E. O.; DEN OUDEN, D.-B. Validating a sham condition for use in high-definition transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 551–554, 2015.

GAZERANI, P. Performance enhancement by brain stimulation. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 16, n. June, p. 438–439, 2017.

GRACZYK, M. et al. Neurofeedback training for peak performance. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 21, n. 4, p. 871–875, 2014.

GREEN, S.; HIGGINS, J. (EDS.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011.

GREGORY, A. J. M.; FITCH, R. W. Sports medicine: performance-enhancing drugs. **Pediatric Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 797–806, 2007.

HARVEY, R. H. et al. Biofeedback reaction-time training: toward olympic gold. **Biofeedback**, v. 39, n. 1, p. 7–14, jun. 2011.

HAZIME, F. A. et al. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) increases isometric strength of shoulder rotators muscles in handball players. **International journal of sports physical therapy**, v. 12, n. 3, p. 402–407, 2017.

HENDY, A. M.; KIDGELL, D. J. Anodal-tDCS applied during unilateral strength training increases strength and corticospinal excitability in the untrained homologous muscle. **Experimental Brain Research**, v. 232, n. 10, p. 3243–3252, 2014.

HILL, A. V.; LONG, C. N. H.; LUPTON, H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 97, n. 682, p. 155–176, 1 dez. 1924.

HILTY, L. et al. Fatigue-induced increase in intracortical communication between mid/anterior insular and motor cortex during cycling exercise. **The European journal of neuroscience**, v. 34, n. 12, p. 2035–2042, dez. 2011.

HOLDEFER, R. N.; SADLEIR, R.; RUSSELL, M. J. Predicted current densities in the brain during transcranial electrical stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 6, p. 1388–1397, 2006.

HOLMES, P.; CALMELS, C. A neuroscientific review of imagery and observation use in sport. **Journal of Motor Behavior**, v. 40, n. 5, p. 433–445, 2008.

HOPKINS, W. G. Spreadsheets for analysis of controlled trials with adjustment for a predictor. **Sports Science**, v. 19, p. 46–50, 2006.

HOPKINS, W. G. et al. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 1, p. 3–12, 2009.

HOPKINS, W. G. **Scale of magnitudes for effect statistics**. Disponível em: <www.sportsci.org/resource/stats/index.html>.

HORVATH, J. C.; CARTER, O.; FORTE, J. D. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 8, n. January, p. 1–8, 2014.

JAMIL, A. et al. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 595, n. 4, p. 1273–1288, 2017.

JEFFERY, D. T. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. **Experimental Brain Research**, v. 182, n. 2, p. 281–287, 2007.

JENKINS, N. T. et al. Ergogenic effects of low doses of caffeine on cycling performance. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 18, n. 3, p. 328–342, 2008.

JEUKENDRUP, A. et al. A new validated endurance performance test. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 28, p. 266–270, 1996.

JOHNSON, K. V. B. et al. Properties of human motor units after prolonged activity at a constant firing rate. **Experimental Brain Research**, v. 154, n. 4, p. 479–487, 2004.

JUHN, M. S. Popular sports supplements and ergogenic aids. **Sports Medicine**, v. 33, n. 12, p. 921–939, 2003.

JWA, A. Early adopters of the magical thinking cap: a study on do-it-yourself (DIY) transcranial direct current stimulation (tDCS) user community. **Journal of Law and the Biosciences**, v. 2, n. 2, p. 292–335, 2015.

KAN, B.; DUNDAS, J. E.; NOSAKA, K. Effect of transcranial direct current stimulation on elbow flexor maximal voluntary isometric strength and endurance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 38, n. 7, p. 734–739, jul. 2013.

KIM, J. H. et al. Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. **Neuroscience Letters**, v. 564, p. 6–10, 2014.

KOBER, H. et al. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. **NeuroImage**, v. 42, n. 2, p. 998–1031, 15 ago. 2008.

KUO, H. I. et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 x 1 ring tDCS: a neurophysiological study. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 4, p. 644–648, 2013.

LAKENS, D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. **Frontiers in Psychology**, v. 4, p. 1–12, 2013.

LATTARI, E. et al. Can transcranial direct current stimulation improve the resistance strength and decrease the rating perceived scale in recreational weight-training experience? **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 12, p. 3381–3387, 2016.

LATTARI, E. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on time limit and ratings of perceived exertion in physically active women. **Neuroscience Letters**, v. 662, n. October 2017, p. 12–16, 2018.

LI, L. M.; UEHARA, K.; HANAKAWA, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, p. 1–19, maio 2015.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, p. b2700, 4 dez. 2009.

LIEBETANZ, D.; NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Pharmacology of transcranial direct current stimulation: missing effect of riluzole. **Suppl Clin Neurophysiol**, v. 56, p. 282–287, 2003.

LIN, P. P. Y. et al. Functional near infrared spectroscopy study of age-related difference in cortical activation patterns during cycling with speed feedback. **IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering**, v. 20, n. 1, p. 78–84, 2012.

MAEDA, K. et al. Transcranial direct current stimulation does not affect lower extremity muscle strength training in healthy individuals: a triple-blind, sham-controlled study. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 1–7, 2017.

MANSFIELD, A. **Do the Warriors owe some of their success to these “brain-zapping” headphones?** Disponível em: <<http://www.complex.com/sports/2016/06/warriors-owe-success-brain-zapping-headphones>>. Acesso em: 2 jan. 2018.

MARCORA, S. M. Do we really need a central governor to explain brain regulation of exercise performance? **European Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 5, p. 929–931, 2008.

MCCORMICK, A.; MEIJEN, C.; MARCORA, S. Psychological determinants of whole-body endurance performance. **Sports Medicine**, v. 45, n. 7, p. 997–1015, 2015.

MOLIADZE, V.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 12, p. 2165–2171, 2010.

MONTE-SILVA, K. et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 3, p. 424–432, maio 2013.

MONTENEGRO, R. et al. Motor cortex tDCS does not improve strength performance in healthy subjects. **Motriz**, v. 21, n. 2, p. 185–193, 2015.

MUTHALIB, M. et al. Effects of transcranial direct current stimulation of the motor cortex on prefrontal cortex activation during a neuromuscular fatigue task: an fNIRS

study. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 789, p. 73–9, 2013.

NEUMAYR, G. et al. Physical and physiological factors associated with success in professional alpine skiing. **Int J Sports Med**, v. 24, n. 8, p. 571–575, 2003.

NITSCHKE, M. A et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol**, v. 56, p. 255–276, jan. 2003a.

NITSCHKE, M. A et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 56, p. 255–276, jan. 2003b.

NITSCHKE, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **J Physiol**, v. 553, n. Pt 1, p. 293–301, 2003c.

NITSCHKE, M. A. et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. **Clin Neurophysiol**, v. 114, n. 11, p. 2220–2223, 2003d.

NITSCHKE, M. A.; BIKSON, M. Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 3, p. 541–542, 2017.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, v. 527 Pt 3, p. 633–639, 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 2001.

NOAKES, T. D. Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 23–35, 2011a.

NOAKES, T. D. Is it time to retire the A.V. Hill Model?: A rebuttal to the article by Professor Roy Shephard. **Sports Med**, v. 41, n. 4, p. 263–277, 2011b.

NOAKES, T. D. Fatigue is a brain-derived emotion that regulates the exercise behavior to ensure the protection of whole body homeostasis. **Frontiers in Physiology**, v. 3, p. 1–13, 2012.

NOAKES, T. D.; ST CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, E. V. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. **Br J Sports Med**, v. 39, p. 120–124, 2005.

NOBLE, B. J. et al. A category-ratio perceived exertion scale: relationship to blood and muscle lactates and heart rate. **Med Sci Sports Exerc**, v. 15, n. 6, p. 523–528, 1983.

OKANO, A. H. et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. **British Journal of Sports Medicine**, v. 49, n. 18, p. 1213–1218, set. 2015.

PANDOLF, K. B. Differentiated ratings of perceived exertion during physical exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 397–405, 1982.

PARK, K. Neuro-doping: The rise of another loophole to get around anti-doping policies. **Cogent Social Sciences**, v. 3, n. 1, p. 4–11, 2017.

PAUL, M.; GARG, K.; SINGH SANDHU, J. Role of biofeedback in optimizing psychomotor performance in sports. **Asian journal of sports medicine**, v. 3, n. 1, p. 29–40, mar. 2012.

PELLETIER, S. J.; CICCETTI, F. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. 1–13, 2015.

RADEL, R. et al. Extending the limits of force endurance: Stimulation of the motor or the frontal cortex? **Cortex**, v. 97, p. 96–108, 2017.

RAUCH, H. G. L.; SCHÖNBÄCHLER, G.; NOAKES, T. D. Neural correlates of motor vigour and motor urgency during exercise. **Sports Medicine**, v. 43, n. 4, p. 227–241, 28 abr. 2013.

REARDON, S. Performance boost paves way for “brain doping”. **Nature**, v. 531, p. 283–284, 2016.

REIS, J. et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 5, p. 1590–1595, fev. 2009.

RICHARDSON, J.; FILLMORE, P.; DATTA, A. Toward development of sham protocols for high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). **Neuroregulation**, v. 1, n. 2014, p. 62–72, 2014.

ROBERTSON, C. V.; MARINO, F. E. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 4, p. 464–466, 2016.

ROHLFS, I. C. DE M. et al. A Escala de Humor de Brunel (Brums): instrumento para detecção precoce da síndrome do excesso de treinamento. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 3, p. 176–181, 2008.

ROOKS, C. R. et al. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: A systematic review. **Progress in Neurobiology**, v. 92, n. 2, p. 134–150, 2010.

ROSEN, D. S. et al. Anodal tDCS to right dorsolateral prefrontal cortex facilitates performance for novice jazz improvisers but hinders experts. **Frontiers in Human**

Neuroscience, v. 10, n. November, p. 1–12, 2016.

RUPP, T. et al. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, n. 2, p. 153–163, jan. 2008.

RUSSELL, M. J. et al. Sex and electrode configuration in transcranial electrical stimulation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, n. AUG, p. 1–9, 2017.

SALES, M. M. et al. Transcranial direct current stimulation improves muscle isokinetic performance of young trained individuals. **Medicina dello Sport**, v. 69, n. 4, p. 1–10, 2016.

SASADA, S. et al. Polarity-dependent improvement of maximal-effort sprint cycling performance by direct current stimulation of the central nervous system. **Neuroscience Letters**, v. 657, p. 97–101, 2017.

SAVULESCU, J.; FODDY, B.; CLAYTON, M. Why we should allow performance enhancing drugs in sport. **British Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 6, p. 666–670, 1 dez. 2004.

SCHNEIDER, S. et al. Cortical current density oscillations in the motor cortex are correlated with muscular activity during pedaling exercise. **Neuroscience**, v. 228, p. 309–314, 3 jan. 2013.

SCHUBERT, M. M.; ASTORINO, T. A. A systematic review of the efficacy of ergogenic aids for improving running performance. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1699–1707, 2012.

SILVER, M. D. Use of ergogenic aids by athletes. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 9, n. 1, p. 61–70, 2001.

SLEIVERT, G.; ROWLANDS, D. Physical and physiological factors associated with success in the triathlon. **Sports Medicine**, v. 22, n. 1, p. 8–18, 1996.

ST CLAIR GIBSON, A.; NOAKES, T. D. Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. **British journal of sports medicine**, v. 38, n. 6, p. 797–806, 2004.

TAYLOR, J. L. et al. Neural contributions to muscle fatigue: from the brain to the muscle and back. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 11, p. 2294–2306, nov. 2016.

TAYLOR, J. L.; GANDEVIA, S. C. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 2, p. 542–550, fev. 2008.

TERRY, P. .; LANE, A. .; FOGARTY, G. . Construct validity of the Profile of Mood States - adolescents for use with adults. **Psychology of Sport and Exercise**, v. 4, n. 2, p. 125–139, abr. 2003.

THOMPSON, T. et al. EEG applications for sport and performance. **Methods**, v. 45, n. 4, p. 279–88, ago. 2008.

TRUONG, D. Q. et al. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. **NeuroImage: Clinical**, v. 2, n. 1, p. 759–766, 2013.

VAN CUTSEM, J. et al. Effects of mental fatigue on endurance performance in the heat. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 8, p. 1677–1687, 2017.

VILLAMAR, M. F. et al. Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). **Journal of Visualized Experiments**, n. 77, p. 1–15, 2013a.

VILLAMAR, M. F. et al. Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): Immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. **Journal of Pain**, v. 14, n. 4, p. 371–383, 2013b.

VINES, B. W.; CERRUTI, C.; SCHLAUG, G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. **BMC Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2008.

VITOR-COSTA, M. et al. Improving cycling performance: transcranial direct current stimulation increases time to exhaustion in cycling. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0144916, 16 dez. 2015.

WEXLER, A. The practices of do-it-yourself brain stimulation: Implications for ethical considerations and regulatory proposals. **Journal of Medical Ethics**, v. 42, n. 4, p. 211–215, 2016.

WIETHOFF, S.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 468–475, 2014.

WILLIAMS, P. S.; HOFFMAN, R. L.; CLARK, B. C. Preliminary evidence that anodal transcranial direct current stimulation enhances time to task failure of a sustained submaximal contraction. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81418, 2013.

WILLIAMSON, J. W. et al. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise. **J Appl Physiol**, v. 87, n. 3, p. 1213–1219, 1999.

WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 51–58, 2006.

WOODS, A. J. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, 2016.

ZENON, A.; SIDIBE, M.; OLIVIER, E. Disrupting the supplementary motor area makes physical effort appear less effortful. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 23, p. 8737–8744, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Search strategy

Uniterms: “exercise tolerance”[MeSH] OR “exercise”[MeSH] OR “fatigue”[MeSH] OR “physical exertion”[MeSH] OR “physical endurance”[MeSH] OR “athletic performance”[MeSH] AND “transcranial direct current stimulation”[MeSH] OR “tDCS”[MeSH] OR “HD-tDCS”[MeSH]

- **MEDLINE (Pubmed Central):** The following syntax was used, yielding 1060 results: (“exercise tolerance”[All Fields] OR “exercise”[All Fields] OR “fatigue”[All Fields] OR “physical exertion”[All Fields] OR “physical fitness”[All Fields] OR “athletic performance”[All Fields]) AND (“transcranial direct current stimulation”[All Fields] OR “tDCS”[All Fields] OR “HD-tDCS”[All Fields]).

Timespan: 1966 to December 2017

- **SPORTDiscus:** The following syntax was used, yielding 176 (160 academics, 14 magazines, 1 book) results: Boolean/Phrase: (exercise tolerance OR exercise OR fatigue OR physical exertion OR physical fitness OR athletic performance) AND (transcranial direct current stimulation OR tDCS OR HD-tDCS).

Expanders: Also search within the full text of the articles

Timespan: 1985 to December 2017

- **Web of Science:** The following syntax was used, yielding 133 results: TOPIC: ((exercise tolerance OR exercise OR fatigue OR physical exertion OR physical fitness OR athletic performance) AND (transcranial direct current stimulation OR tDCS OR HD-tDCS))

Timespan: All years (1900 to December 2017). Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

- **Embase:** The following syntax was used, yielding 314 results: ('exercise tolerance' OR 'exercise' OR 'fatigue' OR 'physical exertion' OR 'physical fitness' OR 'athletic performance') AND ('transcranial direct current stimulation' OR 'tdcs' OR 'hd-tdcs')

Timespan: 1974 to December 2017

- **Scopus:** The following syntax was used, yielding 259 results: ALL (“exercise tolerance” OR “exercise” OR “fatigue” OR “physical exertion” OR “physical fitness” OR “athletic performance”) AND (“transcranial direct current stimulation” OR “tDCS” OR “HD-tDCS”)

Timespan: 1970 to December 2017

APÊNDICE B

Termo de consentimento livre e esclarecido



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Departamento de Educação Física – Centro de Ciências da Saúde
Grupo de Estudo e Pesquisa em Biologia Integrativa do Exercício (GEPEBIEX)

Campus Universitário BR 101 – Lagoa Nova, 59072-970

Natal – Rio Grande do Norte – Brasil

Telefone: (084) 32153459; Fax: (084) 32153459

E-mail: gepebiex.ufrn@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO*Esclarecimentos*

Este é um convite para você participar da pesquisa: **Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação magnética transcraniana no desempenho físico**, que tem como pesquisador responsável o aluno de doutorado Daniel Gomes da Silva Machado, sob a orientação e supervisão do professor Dr. Alexandre Hideki Okano.

Esta pesquisa tem como objetivo principal “**verificar o efeito da estimulação cerebral sobre o desempenho físico**”.

O motivo que nos leva a fazer esta pesquisa é que apesar de algumas investigações avaliarem o efeito da estimulação cerebral sobre o desempenho físico, nenhuma pesquisa comparou diferentes técnicas da estimulação cerebral sobre as respostas físicas e psicológicas durante o exercício.

Caso aceite participar desse estudo, você participará de oito (8) sessões de avaliação, a saber:

Dia 1 – foi explicado os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios associados à sua participação nessa pesquisa. Esta sessão terá duração de 15 a 20 minutos;

Dia 2 – foi realizada uma avaliação física completa. Adicionalmente, você irá realizar uma avaliação do condicionamento físico em um teste de esforço máximo em uma bicicleta ergométrica. Esta sessão terá duração de 30 a 40 minutos;

Assinatura do participante

Daniel Gomes da Silva Machado
Assinatura do pesquisador

Dia 3 – essa sessão foi realizada para que você conheça os procedimentos do estudo (testes e equipamentos) que serão utilizadas nas demais sessões. Esta sessão terá duração de 30 a 40 minutos;

Dias 4, 5, 6, 7 e 8 – inicialmente, você ficará sentado confortavelmente por 20 minutos durante a aplicação da estimulação cerebral. Em seguida, você irá realizar um teste físico de esforço máximo em uma bicicleta ergométrica. Em todas as sessões foi avaliada a sua atividade cerebral (por meio de eletrodos fixados a uma toca), a atividade muscular (por meio de eletrodos adesivos colocados na coxa), a frequência cardíaca (por meio de um eletrodo colocado no tórax), além da apresentação de escalas visuais para verificar suas respostas psicológicas relacionadas ao exercício. Estas sessões terão duração de 60 a 90 minutos;

Os riscos envolvidos na sua participação no estudo são mínimos. Durante a aplicação da estimulação cerebral você poderá sentir um ‘leve formigamento/coceira no couro cabeludo, que para após os primeiros minutos, e em alguns casos pode haver uma leve dor de cabeça após a aplicação da estimulação. Mas não se preocupe, estudos mostram que as técnicas de estimulação cerebral que serão utilizadas nesse estudo são completamente seguras. Adicionalmente, a estimulação cerebral tem sido utilizada por esse laboratório ao longo dos últimos seis anos sem a ocorrência de nenhum efeito adverso e, para minimizar seu desconforto, todos os procedimentos serão conduzidos por pesquisadores experientes com a técnica.

Por outro lado, como benefício da sua participação nesse estudo, você receberá uma avaliação completa da sua composição corporal (quantidade de gordura, músculo e ossos). Além disso, você receberá os resultados da avaliação completa do seu condicionamento físico, com o teste de ergo espirometria e os resultados relativos a todos os testes físicos. Estes são aspectos importantes na avaliação da aptidão física e saúde, e poderá ser utilizado como, ferramenta de verificação do estado atual, direcionamento para a prescrição do exercício, assim como monitoramento para comparação com avaliações futuras.

Em caso de algum problema que você possa ter relacionado com a pesquisa, você terá a assistência que foi prestada pelo serviço público de saúde. Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para o pesquisador Daniel Machado pelo número (84) 98160-5169. Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar. Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de cinco (5) anos.

Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele foi assumido pelo pesquisador e reembolsado a você. Se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você foi indenizado. Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do

Assinatura do participante

Daniel Gomon da Silva Machado
Assinatura do pesquisador

Rio Grande do Norte, telefone 3215-3135. Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável Daniel Gomes da Silva Machado.

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa **Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação magnética transcraniana no desempenho físico**, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Natal _____ de _____ de 201__



Impressão
datiloscópica do
participante

Assinatura do participante da pesquisa

Nome _____ do _____ voluntário:

Idade: _____ anos R.G. _____ CPF: _____-_____

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo **Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação magnética transcraniana no desempenho físico**, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Natal _____ de _____ de 201__.

Daniel Gomes da Silva Machado

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do participante

Daniel Gomes da Silva Machado
Assinatura do pesquisador

APÊNDICE C

Ficha de *screening***FICHA DE SCREENING**

Nome:				Dat. Nas:	
Idade:		Massa:		Estatura:	
				Circunferência Cabeça	

Informações a respeito do treinamento					
Modalidade de treino:		Frequência semanal:		Duração (min/dia)	
Intensidade:		Tempo de treino temporada (meses)			
Prova específica:					

Experiência no esporte (meses)	Competição mais importante (nome/local/ano)
Competição importante mais recente (nome/local/ano)	

Observações:

APÊNDICE D

Ficha de avaliação do teste incremental

FICHA DE AVALIAÇÃO DO TESTE INCREMENTAL

Nome:					Dat Nas:	
Idade:		Massa:		Estatura:	Circunferência Cabeça	
Dat teste:		Hora:		Temp (°C)	Umid (%):	

Preferência do cicloergômetro

Alt Selim:		Alt. Guidom:		Dist Selim:		Dist Guidom:	
------------	--	--------------	--	-------------	--	--------------	--

	PSE (perif)	PSE (global)	PA	AF	FC	VO2
100 W						
150 W						
200 W						
250 W						
300 W						
350 W						
400 W						
450 W						
500 W						
550 W						
600 W						

Ultimo estágio completo:	
Tempo no último estágio (incompleto)	

VO2max:	
FCmax	
Tempo de teste	

Potência pico	
80% potência pico	

APÊNDICE E

Ficha de avaliação das sessões de reprodutibilidade

FICHA DE AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE						
--	--	--	--	--	--	--

Nome:							
Dat teste:		Hora:		Temp (°C):		Umid (%):	

Preferência do cicloergômetro

Alt Selim:		Alt. Guidom:		Dist Selim:		Dist Guidom:	
------------	--	--------------	--	-------------	--	--------------	--

Carga do teste (W):		Tempo até a exaustão (s):	
---------------------	--	---------------------------	--

	PSE (perif)	PSE (global)	PA	AF	FC	VO2
1 min						
2 min						
3 min						
4 min						
5 min						
6 min						
7 min						
8 min						
9 min						
10 min						
11 min						
12 min						
13 min						
14 min						
15 min						
16 min						
17 min						
18 min						
19 min						
20 min						
21 min						
22 min						
23 min						
24 min						
25 min						

APÊNDICE F

Ficha de avaliação das sessões experimentais

FICHA DE AVALIAÇÃO - EXPERIMENTAL**Sessão**

Nome:							
Dat teste:		Hora:		Temp (°C):		Umid (%):	

Preferência do cicloergômetro

Alt Selim:		Alt. Guidom:		Dist Selim:		Dist Guidom:	
------------	--	--------------	--	-------------	--	--------------	--

Carga do teste (W):		Tempo até a exaustão (s):	
---------------------	--	---------------------------	--

	PSE (perif)	PSE (global)	PA	AF	FC
1 min					
2 min					
3 min					
4 min					
5 min					
6 min					
7 min					
8 min					
9 min					
10 min					
11 min					
12 min					
13 min					
14 min					
15 min					
16 min					
17 min					
18 min					
19 min					
20 min					
21 min					
22 min					
23 min					
24 min					
25 min					

APÊNDICE G

Distribuição dos eletrodos para as montagens de ETCC

Montages and channels distribution for HD and conventional tDCS

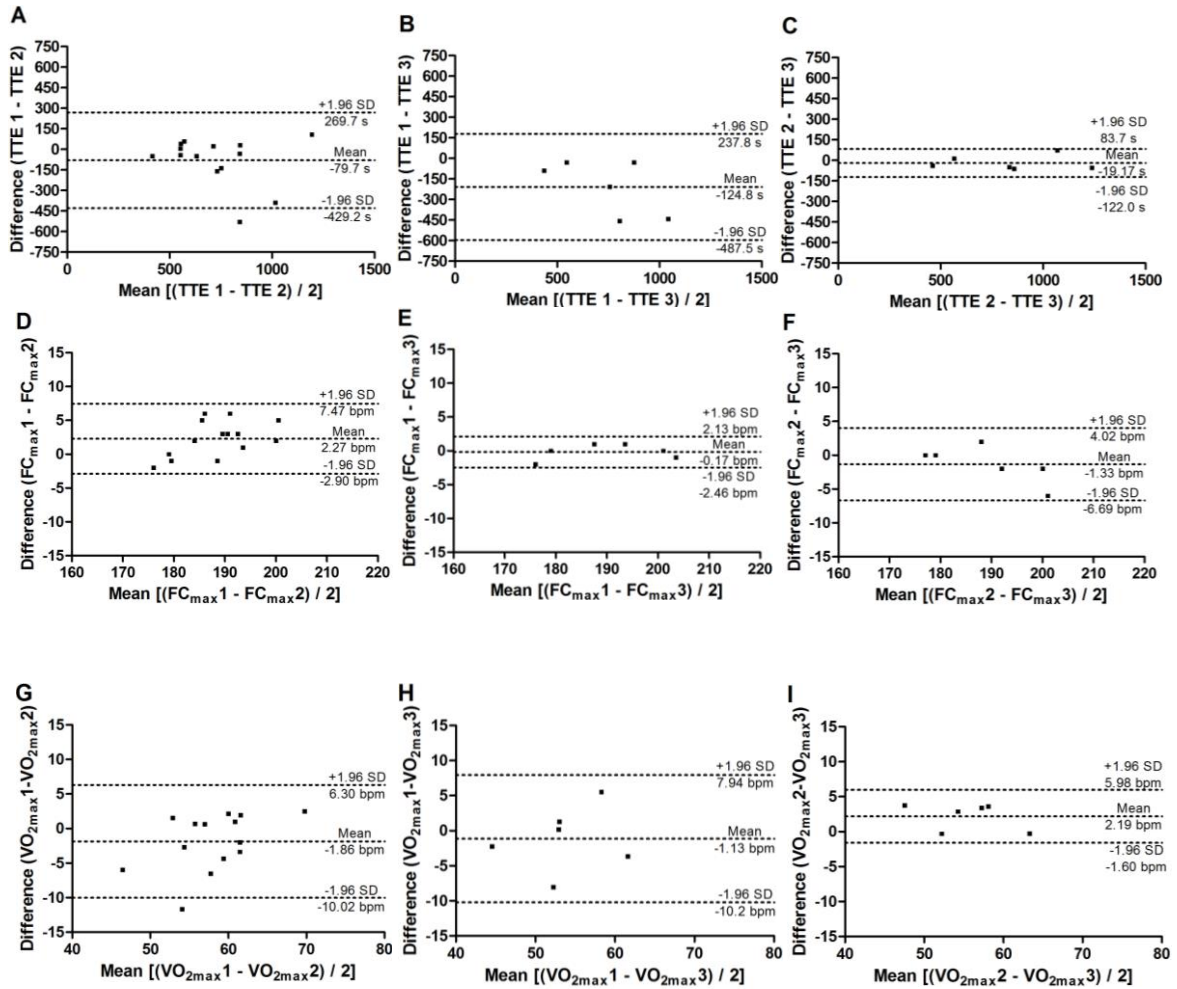
ANODAL (HD) SET UP – 2.4 mA		
Physical channel	Electrode position	Current (mA)
1	FC1	-0.4
2	FC2	-0.4
3	C3	-0.4
4	C1	0.8
C	Cz	0.8
5	C2	0.8
6	C4	-0.4
7	P1	-0.4
8	P2	-0.4

ANODAL (CONVENTIONAL) SET UP 2.0 mA		
Physical channel	Electrode position	Current (mA)
1	C1	0.333
2	Cz	0.333
3	C2	0.333
4	CP1	0.333
5	CPz	0.333
6	CP2	0.333
C	PO3	-0.666
7	POz	-0.666
8	PO4	-0.666

SHAM (ACTIVE) SET UP 2.0 mA		
Physical channel	Electrode position	Current (mA)
1	FC1	-0.2
2	FC2	-0.2
3	C3	-0.1
4	C1	1.0
C	Cz	-1.2
5	C2	1.0
6	C4	-0.1
7	P1	-0.1
8	P2	-0.1

APÊNDICE H

Gráficos de concordância de Bland-Altman para o tempo até a exaustão, frequência cardíaca máxima e consumo máximo de oxigênio atingido durante os testes até a exaustão com carga fixa



ANEXOS

ANEXO A

Carta de aceite para registro na PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

20/11/2017

Gmail - PROSPERO Registration message [76546]



Daniel Machado <danielmachado1991@gmail.com>

PROSPERO Registration message [76546]

1 mensagem

CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

30 de outubro de 2017 07:43

Responder a: crd-register <irss505@york.ac.uk>

Para: "danielmachado1991@gmail.com" <danielmachado1991@gmail.com>

Dear Mr Machado,

Thank you for submitting details of your systematic review "The effects of transcranial direct current stimulation on exercise tolerance in healthy adults: a systematic review" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published within the next hour.

Your registration number is: CRD42017076546

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

ANEXO B

Parecer consubstanciado do CEP

UFRN - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - LAGOA NOVA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO DESEMPENHO FÍSICO

Pesquisador: Daniel Gomes da Silva Machado

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 73743317.6.0000.5537

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Educação Física

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.363.003

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um protocolo de pesquisa com nível de abrangência de Doutorado. Estudo laboratorial, do tipo randomizado e controlado, com delineamento cruzado, duplo cego e amostra selecionada por conveniência. A amostra será composta por 15 homens fisicamente ativos, com idades de 18 a 30 anos. As avaliações serão realizadas em oito visitas ao laboratório: (I) avaliação de elegibilidade; (II) avaliação da composição corporal e aptidão física; (III) familiarização com os procedimentos do estudo; (IV, V, VI, VII, VIII) alocação randômica nas sessões experimentais. Serão cinco sessões experimentais com estimulação cerebral não invasiva aplicada sobre a representação motora dos membros inferiores: (a) estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) de alta definição, com 2,4 mA por 13 min; (b) ETCC convencional, com 2 mA por 13 min; (c) ETCC placebo ativo, com 2 mA por 13 min; (d) estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) com 40 ciclos de 2x28, a 100% limiar motor a 10Hz, com duração 20 min; (e) EMTr placebo utilizando os mesmos parâmetros da EMTr mas com a bobina virada 90° em relação ao crânio. Todas as sessões envolvendo ETCC serão realizadas utilizando um estimulador transcraniano automático (Soterix Medical, New York, NY, USA). As sessões envolvendo EMTr serão realizadas utilizando um estimulador magnético (Magstim Super Rapid, Magstim, Whitland, UK). A estimulação cerebral não invasiva será aplicada antes da realização de um teste com carga fixa até a exaustão em ciclo simulador (Velotron Dynafit Pro, RacerMate, Seattle, USA), utilizando 80% da potência pico atingida durante o teste incremental, que será interrompido devido a fadiga voluntária ou incapacidade de

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000

Bairro: Lagoa Nova

CEP: 59.078-970

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3215-3135

E-mail: cepufm@reitoria.ufrn.br

Continuação do Parecer: 2.363.003

manter a cadência entre 60 e 90 rotações por minuto. Antes e após a estimulação e após o fim do exercício será mensurada as modificações na excitabilidade cortico-cortical por meio do potencial relacionado ao evento (ERP), utilizando a eletroencefalografia (EEG; 64 canais; Brainamp DC, Brain Products, Herrsching, Alemanha), e a excitabilidade cortico-espinhal por meio do potencial evocado motor (PEM), utilizando a estimulação de pulso único e a eletromiografia. Durante o teste com carga fixa até a exaustão será mensurada a percepção subjetiva de esforço e pensamentos associativos ao exercício, através de escalas numéricas específicas, frequência cardíaca, eletromiografia, velocidade e cadência. Ao final do exercício será registrado o tempo de exercício como medida de tempo até a exaustão. Todas as etapas do estudo ocorrerão em uma sala do laboratório do Grupo de Estudo e Pesquisa em Biologia Integrativa do Exercício (GEPEBIEX), situado no Ginásio Poliesportivo I, pertencente ao Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Norte campus central.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da estimulação cerebral não invasiva aplicada sobre o córtex motor no desempenho físico de indivíduos ativos em exercício aeróbio.

Objetivos Secundários:

1. Avaliar a modificação na excitabilidade cortical decorrente da estimulação cerebral não invasiva, por meio do potencial relacionado ao evento em repouso;
2. Investigar o efeito residual da estimulação cerebral não invasiva na excitabilidade cortico-espinhal, por meio do potencial evocado motor em repouso;
3. Verificar as alterações na frequência cardíaca promovidas pela estimulação cerebral não invasiva durante o exercício físico;
4. Averiguar as alterações provocadas pela estimulação cerebral não invasiva no controle motor durante o exercício por meio da atividade eletromiográfica;
5. Analisar o efeito da estimulação cerebral não invasiva na percepção subjetiva de esforço e pensamentos associativos ao exercício;
6. Comparar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua e da estimulação magnética transcraniana em repouso e durante o exercício;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000	
Bairro: Lagoa Nova	CEP: 59.078-970
UF: RN	Município: NATAL
Telefone: (84)3215-3135	E-mail: cepufrn@reitoria.ufrn.br

UFRN - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - LAGOA NOVA



Continuação do Parecer: 2.363.003

Os riscos envolvidos na sua participação no estudo são mínimos. Durante a aplicação da estimulação cerebral você poderá sentir um "leve formigamento/coceira no couro cabeludo, que para após os primeiros minutos, e em alguns casos pode haver uma leve dor de cabeça após a aplicação da estimulação. Mas não se preocupe, estudos mostram que as técnicas de estimulação cerebral que serão utilizadas nesse estudo são completamente seguras. Adicionalmente, a estimulação cerebral tem sido utilizada por esse laboratório ao longo dos últimos seis anos sem a ocorrência de nenhum efeito adverso e, para minimizar seu desconforto, todos os procedimentos serão conduzidos por pesquisadores experientes com a técnica.

Benefícios:

Por outro lado, os participantes terão como benefício o recebimento de uma avaliação da composição corporal completa, com especificação de massa relativa e absoluta de gordura e muscular, além de massa óssea. Adicionalmente, será entregue aos participantes os resultados da avaliação da aptidão física e fisiológica, com teste de ergoespirométrica e os resultados relativos aos testes físicos. Estes são aspectos importantes na avaliação da aptidão e saúde, e poderá ser utilizado para os participantes como ferramenta de verificação do estado atual, direcionamento da prática, assim como monitoramento comparada a avaliações futuras.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem delineada do ponto de vista ético e metodológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados do ponto de vista ético.

Recomendações:

Recomendamos avaliação cardiológica dos participantes, mesmo considerando que os mesmos são atletas, visto que, ainda que seja pequeno, existe o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Na pesquisa, os pesquisadores são corresponsáveis pelos eventos cardiovasculares decorrentes das atividades objeto da pesquisa. Compreendemos que a avaliação cardiovascular não assegura que esse participante atleta não possa apresentar tais eventos, mas pode diminuir a probabilidade de a eventualidade ocorrer, gerando mais segurança aos envolvidos. O pesquisador deverá deixar bem claro quais são os riscos da pesquisa e qual a assistência a ser prestada, caso ocorra uma intercorrência.

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000

Bairro: Lagoa Nova

CEP: 59.078-970

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3215-3135

E-mail: cepufrn@reitoria.ufrn.br

UFRN - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - LAGOA NOVA



Continuação do Parecer: 2.363.003

OBS.: É obrigação do pesquisador enviar ao CEP os relatórios da pesquisa parcial e final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que os óbices éticos foram solucionados na versão atual do protocolo de pesquisa, o mesmo recebe parecer de aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde - CNS e Manual Operacional para Comitês de Ética - CONEP é da responsabilidade do pesquisador responsável:

1. elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinatura estar na mesma folha (Res. 466/12 - CNS, item IV.5d);
2. desenvolver o projeto conforme o delineado (Res. 466/12 - CNS, item XI.2c);
3. apresentar ao CEP eventuais emendas ou extensões com justificativa (Manual Operacional para Comitês de Ética - CONEP, Brasília - 2007, p. 41);
4. descontinuar o estudo somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MS que o aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de justificada urgência em benefício de seus participantes (Res. 446/12 - CNS, item III.2u) ;
5. elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais (Res. 446/12 - CNS, item XI.2d);
6. manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa (Res. 446/12 - CNS, item XI.2f);
7. encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto (Res. 446/12 - CNS, item XI.2g) e,
8. justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou não publicação dos resultados (Res. 446/12 - CNS, item XI.2h).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000

Bairro: Lagoa Nova

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3215-3135

CEP: 59.078-970

E-mail: cepufrn@reitoria.ufrn.br

**UFRN - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO
NORTE - LAGOA NOVA**



Continuação do Parecer: 2.363.003

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_968187.pdf	01/11/2017 11:09:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_na_integra_Daniel_Machado_Modificado_2.pdf	01/11/2017 11:03:56	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_resposta_as_pendencias_2.pdf	01/11/2017 10:57:34	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_resposta_as_pendencias_Daniel_Machado.pdf	11/09/2017 16:12:45	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_MODIFICADO.pdf	11/09/2017 15:52:12	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	14/08/2017 12:14:19	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_DM2017.pdf	14/08/2017 12:11:18	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Outros	Formulario_CEP_UFRN_DM_2017.pdf	09/08/2017 09:57:10	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao_DM_2017.pdf	09/08/2017 09:56:45	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade_DM_2017.pdf	09/08/2017 09:54:43	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_nao_inicio_DM_2017.pdf	09/08/2017 09:54:03	Daniel Gomes da Silva Machado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

NATAL, 01 de Novembro de 2017

Assinado por:
LÉLIA MARIA GUEDES QUEIROZ
(Coordenador)

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000
Bairro: Lagoa Nova
UF: RN Município: NATAL
Telefone: (84)3215-3135

CEP: 59.078-970

E-mail: cepufrn@reitoria.ufm.br

ANEXO C

Esquema de randomização do estudo experimental

23/11/2017

A Randomization Plan
from
<http://www.randomization.com>

1. _____
 - Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
 - HD-tDCS
2. _____
 - Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
 - HD-tDCS
3. _____
 - Conventional tDCS
 - HD-tDCS
 - Sham (active) tDCS
4. _____
 - Conventional tDCS
 - HD-tDCS
 - Sham (active) tDCS
5. _____
 - Conventional tDCS
 - Sham (active) tDCS
 - HD-tDCS
6. _____
 - HD-tDCS
 - Conventional tDCS
 - Sham (active) tDCS
7. _____
 - Conventional tDCS
 - Sham (active) tDCS
 - HD-tDCS
8. _____
 - HD-tDCS
 - Conventional tDCS
 - Sham (active) tDCS
9. _____
 - Sham (active) tDCS
 - HD-tDCS
 - Conventional tDCS
10. _____
 - HD-tDCS
 - Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
11. _____
 - HD-tDCS
 - Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
12. _____
 - Sham (active) tDCS

23/11/2017

- HD-tDCS
 - Conventional tDCS
13. _____
- Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
 - HD-tDCS
14. _____
- HD-tDCS
 - Sham (active) tDCS
 - Conventional tDCS
15. _____
- HD-tDCS
 - Conventional tDCS
 - Sham (active) tDCS

15 subjects randomized into 1 block
To reproduce this plan, use the seed 22578

ANEXO D

Escala de humor de Brunel (Brums)

NOME: _____ Data ____/____/____

Sessão: _____

Abaixo está uma lista de palavras que descrevem sentimentos. Por favor, leia tudo atentamente. Em seguida assinale, em cada linha, o quadrado que melhor descreve **COMO VOCÊ SE SENTE AGORA**. Tenha certeza de sua resposta para cada questão, antes de assinalar.

	0 = nada	1 = Um pouco	2 = Moderadamente	3 = Bastante	4 = Extremamente
1. Apavorado					
2. Animado					
3. Confuso					
4. Esgotado					
5. Deprimido					
6. Desanimado					
7. Irritado					
8. Exausto					
9. Inseguro					
10. Sonolento					
11. Zangado					
12. Triste					
13. Ansioso					
14. Preocupado					
15. Com disposição					
16. Infeliz					
17. Desorientado					
18. Tenso					
19. Com raiva					
20. Com energia					
21. Cansado					
22. Mal-humorado					
23. Alerta					
24. Indeciso					

Vigor	Tensão	Fadiga	Depressão	Confusão	Raiva
2+15+20+23	1+13+14+18	4+8+10+21	5+6+12+16	3+9+17+24	7+11+19+22

ANEXO E

Avaliação de contraindicações e considerações especiais antes da aplicação de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

Por favor, responda todas as questões abaixo

	Não	Sim	N/A
Teve uma reação adversa a ETCC?			
Teve convulsões?			
Teve uma perda inexplicável de consciência?			
Teve um acidente vascular encefálico (AVC/AVE)?			
Teve uma séria lesão na cabeça?			
Teve alguma doença neurológica?			
Teve alguma doença que causou lesão cerebral?			
Você sofre de dores de cabeça severa ou frequente?			
Você tem algum metal na cabeça (fora da boca) como estilhaços, cliques cirúrgicos ou fragmentos de soldagem?			
Você tem algum equipamento médico implantado como marca passo cardíaco ou bombas médicas?			
Você está tomando alguma medicação? Se sim, quais? _____			
Alguém em sua família tem epilepsia?			
Você precisa de alguma outra explicação sobre a ETCC ou seus riscos associados?			

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____ CPF: _____-_____

Natal _____ de _____ de 201__

Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO F

Questionário para medida de sensações relacionadas à estimulação transcraniana por corrente contínua (Fertonani et al., 2015)

Nome/código do participante: _____

Data: ___/___/___ **Experimento:** _____

Você sentiu algum desconforto ou incomodo durante a estimulação elétrica?

Por favor, responda as questões abaixo a respeito das diferentes sensações e indique o grau de intensidade do seu desconforto de acordo com a seguinte escala:

- **Nenhum:** eu não senti a sensação descrita (0)
- **Leve:** eu senti levemente a sensação descrita (1)
- **Moderado:** eu senti a sensação descrita (2)
- **Considerável:** eu senti a sensação descrita em um nível considerável (3)
- **Forte:** eu senti a sensação descrita fortemente (4)

	Nenhum (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Considerável (3)	Forte (4)
Coçar					
Doer					
Queimar/Arder					
Aquecer/Calor					
Formigamento					
Gosto metálico					
Fadiga					
Outro: _____					

Quando o desconforto começou?

- No começo da estimulação ()
 Aproximadamente no meio ()
 Perto o fim ()

Quanto o desconforto durou?

- Parou rapidamente ()
 Parou no meio da estimulação ()
 Parou no fim da estimulação ()

O quanto essas sensações atrapalharam o seu desempenho?

- Nenhum pouco ()
 Um pouco ()
 Consideravelmente ()
 Muito ()
 Extremamente ()

Identifique se essas sensações foram sentidas na cabeça ou em locais diferentes:

Na cabeça () Outro () _____

Se você quiser fornecer mais detalhes, por favor, descreva brevemente o que você sentiu em relação a “outro” ou “fadiga”.

Resposta:

Para ser respondida no fim do experimento

Você acredita que recebeu estimulação real ou placebo?

Real () Placebo () Eu não sei ()

Para o pesquisador:

Por favor, reporte qualquer efeito colateral ou adverso que ocorreram (exemplo, irritação da pele, dor de cabeça, dor no escalpo, tontura ou outros, por favor especificar) e o escore na escala de 1 a 4 como descrito acima.

ANEXO G

Escala de percepção subjetiva de esforço (Borg 6-20)

6	Sem nenhum esforço
7	
8	Extremamente leve
9	Muito leve
10	
11	Leve
12	
13	Um pouco intenso
14	
15	Intenso (pesado)
16	
17	Muito Intenso
18	
19	Extremamente intenso
20	Máximo esforço

Escala RPE de Borg

© Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998

ANEXO H

Escala de pensamentos associativos

Escala de Pensamentos AssociativosDissociativo

0%

10%

20%

30%

40%

50%

60%

70%

80%

90%

100%

Associativo