



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARCELO VITOR DA COSTA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ANÓDICA AUMENTA A TOLERÂNCIA AO
EXERCÍCIO**

Londrina
2012

MARCELO VITOR DA COSTA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ANÓDICA AUMENTA A TOLERÂNCIA AO
EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação associado em Educação Física – UEL/UEM, na área de concentração Desempenho Humano e Atividade Física, para obtenção de título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Ricardo Altimari

Londrina
2012

Catálogo na publicação elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina.

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

C837e Costa, Marcelo Vitor da.

Estimulação transcraniana por corrente contínua anódica aumenta a tolerância ao exercício / Marcelo Vitor da Costa. – Londrina, 2012.
67 f.: il.

Orientador: Leandro Ricardo Altimari.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2012.

Inclui bibliografia.

1. Exercícios físicos – Desempenho – Teses. 2. Neurociências – Teses. 3. Neurofisiologia – Teses. 4. Ciclismo – Teses. I. Altimari, Leandro Ricardo. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Alimentos. III. Título.

CDU 796:61

MARCELO VITOR DA COSTA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
ANÓDICA AUMENTA A TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação associado em Educação Física – UEL/UEM, na área de concentração Desempenho Humano e Atividade Física, para obtenção de título de Mestre em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leandro Ricardo Altimari
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. Paulo Sergio Boggio
Universidade Presbiteriana Makenzie – São
Paulo - SP

Prof. Dr. Fábio Yuzo Nakamura
UEL – Londrina - PR

Londrina, 07 de agosto de 2012.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Leandro Ricardo Altimari, pela oportunidade e confiança neste momento de minha vida, além do que tenho aprendido em seu grupo de pesquisa.

Ao Professor Fábio Yuzo Nakamura que tem me ensinado muito nesta jornada de estudos e também sobre outras questões da vida. Também pela oportunidade de trabalho em seu grupo de pesquisa que contribuiu muito com meu aprendizado.

Ao Professor Paulo Sergio Boggio por ter me recebido muito bem em seu laboratório e também por aceitar avaliar meu trabalho. Também gostaria de agradecer seus alunos por terem me ensinado a técnica enquanto estava lá, em especial, agradeço ao aluno Lucas Murrins.

À Professora Jeane Barcelos Soriano por me dar a opção em escolher a pílula vermelha. Pela orientação na vida em geral e pela grande amizade.

Aos professores do programa e da graduação em geral, em especial à professora Solange de Paula Ramos, Sabrina Grassioli e ao professor Edilson Serpeloni Cyrino.

Aos grandes amigos de jornada: Nilo Okuno, Henrique Bortolotti, Thiago A. S. Pereira, Ricardo Santos Oliveira, Rafael Evangelista Pedro, Thiago Camata, Lucio Soares Caldeira, Vinicius Milanez, Lucas Pereira, João Júlio Garavelo, Elisa Jacomassi, Diogo Ribeiro, Marcos Brito, Luis Lazarini além de outros que é possível que eu esteja esquecendo. Guardo grande apreço por vocês e já considero amigos importantes.

Aos Amigos de Cuiabá, Marcus Vínicius Machado Mesquita, Sergio Nunes, Lilian Costa, Paulo Marcelo Avila Neto, Clean Orben e Celiane Rosa, seria necessário mais que esta página para agradecer a vocês.

À minha família, em especial, a Tereza Alves da Costa e Oscar Vitor da Costa, meus pais. Sem o incentivo da minha mãe não teria nem terminado o Ensino Médio. É incrível observar alguém que é analfabeto dar tanto valor à educação, muito obrigado mesmo, mãe!

À Professora Claudia Vanessa Bergamini responsável pela correção de português deste trabalho.

Ao Professor Antonio Carlos Correa responsável pela correção do abstract deste trabalho.

“Quando observamos a quantidade de variedade dos estabelecimentos de ensino e de aprendizado, assim como o grande número de alunos e professores, é possível acreditar que a espécie humana dá muita importância à instrução e à verdade. Entretanto, nesse caso, as aparências também enganam. Os professores ensinam para ganhar dinheiro e não se esforçam pela sabedoria, mas pelo crédito que ganham dando a impressão de possuí-la. E os alunos não aprendem para ganhar conhecimento, mas para poder tagarelar e ganhar ares de importantes.”

Arthur Schopenhauer, Sobre a erudição e os eruditos.

COSTA, Marcelo Vitor da. **Estimulação transcraniana por corrente contínua anódica aumenta a tolerância ao exercício**, 67 f. 2012 Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

RESUMO

Os principais mecanismos neurofisiológicos que determinam o desempenho em atividades físicas ou esportivas não são muito bem compreendidos. Essa falta de entendimento ocorre por ainda existir pouca tecnologia que possibilita estudar o cérebro humano *in vivo*. Nas últimas décadas, algumas técnicas de neuromodulação têm sido melhor desenvolvidas e, dentre elas, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) vem ganhando destaque por ser uma técnica de fácil aplicação e que possibilita a realização de estudos bem controlados em humanos. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da ETCC sobre o desempenho físico e variáveis fisiológicas e perceptuais relacionadas à fadiga e tolerância ao exercício. Participaram do estudo 11 sujeitos fisicamente ativos com idade 26 ± 4 anos, peso 77 ± 15 kg e estatura 177 ± 3 cm. Inicialmente todos os sujeitos realizaram um teste incremental no ciclossimulador para determinar a potência pico. Em outras três visitas subsequentes ao laboratório, os sujeitos foram submetidos a uma das condições de estimulação (ETCC anódica, ETCC catódica ou ETCC placebo) de forma aleatória para verificar o possível efeito no teste de tempo até a exaustão a 80% da potência pico. A estimulação foi realizada antes de cada teste durante 13 min com intensidade da corrente de 2,0 mA e as sessões foram separadas por no mínimo 48h. Em cada sessão, logo após a estimulação e após o teste até a exaustão cada sujeito respondeu a um questionário de estado de humor. Adicionalmente, foram monitoradas durante os testes a atividade eletromiográfica do músculo vasto lateral e reto femoral, percepção subjetiva de esforço e frequência cardíaca. Os resultados mostraram que houve aumento ($p < 0,05$) no tempo de tolerância ao exercício quando os indivíduos receberam a ETCC anódica (491 ± 100 s) em comparação às situações catódica (443 ± 112 s) e placebo (407 ± 69 s). Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre a condição catódica e placebo. Esses resultados foram confirmados pelo tamanho do efeito (anódica x catódica = 0,47; anódica x placebo = 0,77; e catódica x placebo = 0,29 pequeno). Quando utilizada a inferência estatística baseada em magnitudes, a condição onde os indivíduos receberam estimulação anódica apresentou ser muito provavelmente positiva quando comparada a condição catódica e placebo. Porém, quando analisada, a condição catódica provou ter uma probabilidade possivelmente positiva comparada com a condição placebo. Não foram encontradas diferenças significantes para as variáveis fisiológicas e perceptuais entre as três condições experimentais. Assim, pode-se concluir que a ETCC anódica aumenta a tolerância ao exercício e pode ser utilizada como uma importante ferramenta para melhorar nosso entendimento dos mecanismos neurofisiológicos envolvidos no desempenho físico.

Palavras-chave: Neuromodulação. Desempenho esportivo. Ciclismo.

COSTA, Marcelo Vitor da. **Anodic transcranial direct current stimulation increases tolerance to exercise**. 67 p. Dissertation (Master's degree in Physical Education) –Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

ABSTRACT

The main neurophysiologic mechanisms that determine performance in physical or sports activities are not well understood. This is mainly due to the lack of technology that can permit the study of the human brain in vivo. In the last decades some neuromodulation techniques have been developed and, among them, the transcranial direct current stimulation (TDCS) has been attracting attention as it is easily applicable and permits to carry out well controlled studies in humans. Therefore, the objective of the present study was to investigate the effects of TDCS on the physical performance and physiological and perceptual variables related to fatigue and exercise tolerance. A total of 11 physically active subjects aged 26 ± 4 years, weighing 77 ± 15 kg and 177 ± 3 cm tall participated in study. Initially all subjects performed an incremental test in a cyclesimulator to determine peak power. In each of the three subsequent visits to the laboratory, the subjects were randomly submitted to one of the three stimulation conditions (anodic TDCS, cathodic TDCS or placebo TDCS) to verify their possible effect on a time-to-exhaustion test at 80% of peak power. Stimulation was carried before each test during 13 min with a current intensity of 2.0 mA. Sessions were separated by a minimal interval of 48h. In each session, immediately after stimulation and after the time-to-exhaustion test, each subject responded a mood questionnaire. In addition, the electromyographic activity of the muscles vastus lateralis and rectus femoris, the subjective perception of effort and heart rate were also monitored during tests. The results demonstrated that there was an increase ($p < 0.05$) in exercise tolerance time when individuals received anodic TDCS (491 ± 100 s) in comparison to cathodic (443 ± 112 s) and placebo TDCS (407 ± 69 s). Besides, there were no statistically significant differences between cathodic and placebo TDCS. These results were confirmed by the size effect (anodic x cathodic = 0.47; anodic x placebo = 0.77; and cathodic x placebo = 0.29 small). When magnitude-based inference was applied, the anodic stimulation condition was very probably positive to individuals when compared to the cathodic and placebo conditions. However, when the cathodic condition was analyzed, it demonstrated to be probably positive when compared to the placebo condition. No significant differences were found for the physiological and perceptual variables among the three conditions. Thus, it may be concluded that anodic TDCS increases tolerance to exercise. The results also suggest that it may be used as an important tool to improve our understanding of the neurophysiological mechanisms involved in physical performance.

Keywords: Neuromodulation; Sports performance; Cycling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição dos íons dentro e fora do neurônio.....	17
Figura 2 – Potencial de ação.	19
Figura 3 – Despolarização e hiperpolarização	20
Figura 4 – Efeitos pós-estimulação sobre o tamanho do potencial motor evocado	25
Figura 5 – Evidências para alterações na atividade cerebral e desempenho	30
Figura 6 – Facilitação intracortical e desempenho.....	31
Figura 7 – Esquema experimental para avaliação do potencial motor evocado	33
Figura 8 – Montagem dos eletrodos e parâmetros de estimulação	40
Figura 9 – Tempo até a exaustão nas diferentes condições experimentais.....	45
Figura 10 – Alteração percentual entre as diferentes condições de estimulação.....	46
Figura 11 – Percepção subjetiva de esforço e frequência cardíaca.....	47
Figura 12 – Alterações do estado de humor	47
Figura 13 – Eletromiografia ao longo do teste de tempo até a exaustão	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modelos teóricos para explicar a fadiga e tolerância ao exercício.....	28
Tabela 2 – Características dos sujeitos.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente vascular encefálico
BDNF	Fator de crescimento derivado do cérebro
BRUMS	Brunel Mood Scale
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
EMG	Eletromiografia
FC	Frequência Cardíaca
MEP	Potencial Motor Evocado
NMDA	N-metil D-aspartato
PSE	Percepção Subjetiva de Esforço
RF	Reto femoral
QF	Quadríceps femoral
RMS	Raiz quadrada média
TMS	Estimulação Magnética Transcraniana
VL	Vasto lateral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC).....	15
3.1.1	Mecanismo de Ação	16
3.1.2	Potencial de Membrana e de Ação dos Neurônios.....	15
3.1.3	Mecanismo de Ação da ETCC	20
3.1.4	Implicação da ETCC Sobre a Função e o Desempenho Motor.....	24
3.2	FADIGA E TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO	27
3.3	ALTERAÇÕES CENTRAIS PROVOCADAS PELO EXERCÍCIO E A FADIGA.....	29
4	JUSTIFICATIVA	36
5	MÉTODOS	37
5.1	AMOSTRA.....	37
5.2	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	37
5.3	TESTE FÍSICO DA SESSÃO PRÉ-EXPERIMENTAL	38
5.5	PROCEDIMENTOS PARA ETCC.....	39
5.6	ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE (EMG)	41
5.7	MENSURAÇÃO DA PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO	42
5.8	ALTERAÇÃO PSICOLÓGICO-MOTIVACIONAL	42
5.9	FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)	43
5.10	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	43
6	RESULTADOS	45
7	DISCUSSÃO	49
8	CONCLUSÃO	54
9	REFERÊNCIAS	55

ANEXOS	63
Anexo A Termo de consentimento livre e esclarecido.	64
Anexo B Questionário de ALTERAÇÃO NO ESTADO DE HUMOR (BRUMS)	67

1 INTRODUÇÃO

O músculo é uma máquina molecular capaz de transformar energia química em energia mecânica para gerar força e potência (ENOKA, 2002), possibilitando a execução de exercícios, atividades físicas e esportivas. O modo como ele se manifesta não depende apenas de suas propriedades intrínsecas, mas também da forma como ele é conduzido por *inputs* (chegada de informação) neurais controlados em níveis espinhais e supra-espinhais (GANDEVIA, 2001). Assim, uma mudança na resposta de qualquer componente da via, a partir do córtex motor até o músculo, pode alterar o desempenho na tarefa sendo executada.

Pessoas saudáveis submetidas à atividade muscular repetida ou sustentada, podendo essas atividades ser exercícios físicos ou atividades da vida diária, experimentam certa perda de desempenho (reversível) no decorrer da tarefa. Este fenômeno tem sido denominado fadiga. Além dessa perda de força, a fadiga induz sensações de aumento do esforço necessário para a manutenção da tarefa (TAYLOR; GANDEVIA, 2008). Dessa forma, a fadiga pode ser definida como um decréscimo na força ou potência muscular induzida pelo exercício, que é acompanhada por um aumento na percepção subjetiva de esforço [PSE (ABBISS; LAURSEN, 2005; BARRY; ENOKA, 2007)].

Além da fadiga, a capacidade para sustentar exercício - tolerância ao exercício - (MARCORA; STAIANO, 2010), que na maioria dos casos vai muito além do ponto onde se inicia a fadiga, é outro fenômeno que tem sido considerado sobre determinante do desempenho, seja esportivo ou em exercícios.

Embora existam muitos estudos sobre esses fenômenos, sua causa ainda é muito debatida. Classicamente, a causa da fadiga tem sido atribuída a fatores periféricos, especialmente os que dizem respeito a alterações bioquímicas e estruturais (FITTS, 1994), ocorrendo dentro do músculo estriado esquelético, ou pelo limite de capacidade de suprimento de oxigênio e nutrientes pelos sistemas, cardiovascular e respiratório (ABBISS; LAURSEN, 2005). No entanto, existem discussões acerca de o sistema nervoso central desempenhar algum papel no desenvolvimento da fadiga (GANDEVIA, 2001) e no aumento da PSE e, conseqüentemente, determinando o tempo de tolerância ao exercício (MARCORA; STAIANO, 2010; MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009). Assim, tem sido

sugerido que o exercício não é apenas iniciado pelo cérebro, mas também sua duração é determinada pelo cérebro (KAYSER, 2003).

Realmente, o exercício pode causar alterações na excitabilidade do córtex motor. Durante o exercício ocorre um aumento na excitabilidade cortical, porém, após a realização de exercício extenuante a excitabilidade cortical é diminuída (BRASIL-NETO et al., 1993; BRASIL - NETO; COHEN; HALLETT, 1994). Também tem sido sugerido que a saída de informação (*output*) a partir do córtex motor se torna reduzida durante e após a fadiga (GANDEVIA et al., 1996; ROSS et al., 2007). Essas alterações podem arguir contra os modelos teóricos clássicos que deixam de lado o papel do cérebro como um importante órgão determinante do desempenho em exercício. As sugestões de que o cérebro tem um importante papel em determinar o desempenho não são recentes.

Há mais de um século já tinha sido sugerido que atividade cognitiva estressante poderia reduzir o desempenho em atividades motoras (MOSSO, 1906). De fato, Marcora et al. (2009) mostraram que o desempenho em exercício foi diminuído por fadiga mental¹ induzida por uma tarefa cognitiva, sem alterações significantes no metabolismo energético. Os autores especularam que esse tipo de tarefa pode alterar a atividade de algumas regiões corticais relacionadas à motivação e que estudos tentando modular a função dessas regiões poderiam fornecer valiosos *insights* dentro do entendimento da fadiga e tolerância ao exercício (MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009).

Com base nas sugestões de que a atividade do cérebro desempenha um papel importante na determinação da fadiga e tolerância ao exercício, técnicas não invasivas de modulação cerebral podem ser usadas para explorar a contribuição da atividade de regiões corticais sobre o desempenho em exercícios. O desenvolvimento das técnicas não invasivas tem ocorrido nas últimas décadas. Dentre elas, destaca-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), por seu baixo custo e facilidade operacional (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007; PAULUS, 2003). Na ETCC, uma fraca corrente elétrica aplicada sobre o couro cabeludo induz mudanças prolongadas na excitabilidade cerebral e permanece por um longo tempo depois do estímulo ter sido cessado (NITSCHKE & PAULUS, 2001). O estímulo de corrente anódica aumenta a excitabilidade cortical, enquanto que o

¹ Fadiga mental é um estado psicobiológico causado por prolongados períodos de atividade cognitiva e caracterizado por sentimentos subjetivos de cansaço e falta de energia (BOKSEM; TOPS, 2008).

estímulo de corrente catódica tem efeito inibitório (NITSCHKE et al., 2003; NITSCHKE et al., 2002; ROSENKRANZ et al., 2000).

Evidência inicial tem dado suporte para a exploração da ETCC em estudos de fadiga, tolerância ao exercício e até recuperação entre sessões de treinamento (COGIAMANIAN et al., 2007; TANAKA et al., 2009; TANAKA et al., 2011). Cogiamanian et al. (2007) demonstram que a aplicação de ETCC anódica no córtex motor primário, por 10 minutos após uma sessão de exercício, aumentou a excitabilidade cortical e tempo até exaustão em exercício isométrico subsequente para os músculos flexores do cotovelo em uma segunda sessão de exercício.

Infelizmente, os estudos realizados até o momento utilizaram apenas exercício isométrico realizado de forma unilateral. Assim, algumas dúvidas permanecem: a ETCC poderia aumentar o desempenho de exercícios dinâmicos envolvendo grande massa muscular? Além disso, nesse caso, como deveria ser a montagem dos eletrodos? A corrente seria entregue apenas a um hemisfério cerebral como nos estudos anteriores ou com uma montagem em que ambos os hemisférios seriam estimulados?

Com a intenção de começar a responder tais questões, elaborou-se este estudo, cujos resultados serão demonstrados nos capítulos que seguem.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da ETCC sobre o desempenho físico e nas respostas fisiológicas em exercício de carga constante e analisar o estado de humor com esse tipo de intervenção antes e após o exercício.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o tempo até a exaustão em teste de carga constante a 80% do potência pico após ETCC anódica, catódica e placebo;

Verificar o efeito da ETCC sobre a resposta da frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço e dos sinais eletromiográficos dos músculos vasto lateral e reto femoral ao longo de um teste de carga constante;

Analisar o efeito da ETCC aplicada sobre o córtex motor sobre estados de humor analisado por meio do questionário de Brunel Mood Scale (BRUMS) antes e após teste de carga constante.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

ETCC é uma técnica de estimulação cerebral que usa uma corrente elétrica de baixa amplitude sobre o couro cabeludo (NITSCHKE et al., 2008). Embora haja registro do uso da ETCC em humanos antes do século XVIII (vale ressaltar que sua aplicação era diferente de como é realizada nos dias atuais), sua exploração sistemática começou na segunda metade do século XX. Porém, somente após o desenvolvimento de ferramentas capazes de medir a excitabilidade do córtex de forma não invasiva, assim como a estimulação magnética transcraniana (TMS), é que os parâmetros da ETCC foram efetivamente demonstrados, abrindo uma nova era para a exploração da modulação da atividade cortical com fracas correntes elétricas.

A ETCC tem a vantagem de ser de fácil aplicação, não invasiva e não causar dor (BOGGIO, 2006; NITSCHKE et al., 2003b). Estudos recentes suportam seu potencial uso terapêutico na depressão (MURPHY; BOGGIO; FREGNI, 2009), na doença de Parkinson (BOGGIO et al., 2006b), na recuperação de acidente vascular encefálico (JO et al., 2009) e na dor neuropática (FREGNI; FREEDMAN; PASCUAL-LEONE, 2007). Embora a corrente seja aplicada sobre o couro cabeludo e alcance apenas regiões corticais superficiais, é provável que sua aplicação possa influenciar regiões subcorticais através da conectividade neuronal (LANG et al., 2005).

Considerando que a ETCC é aplicada no couro cabeludo e a corrente é baixa, duas questões importantes podem ser levantadas: 1) a corrente aplicada penetra no crânio e alcança o córtex ou é dissipada pela pele? Vários estudos utilizando modelamento matemático demonstraram que com apropriado posicionamento do eletrodo, mesmo que grande quantidade de corrente seja dissipada pela pele, uma significativa quantidade de corrente pode alcançar o córtex e induzir efeitos biológicos (DATTA; BIKSON; FREGNI, 2010; MIRANDA; LOMAREV; HALLETT, 2006; WAGNER et al., 2007). Além disso, um estudo realizado com humanos demonstrou que uma quantidade de corrente suficiente para modular a atividade do córtex pode atravessar o crânio (DYMOND; COGER; SERAFETINIDES, 1975); 2). Uma pequena corrente com intensidade sublimiar pode

induzir mudanças na atividade neuronal? Estudos com animais demonstraram que correntes sublimiares podem modular o limiar da membrana neuronal induzindo a uma despolarização ou hiperpolarização. Os efeitos da ETCC sobre a taxa de disparo neuronal foram atribuídos a mudanças no potencial de repouso da membrana do neurônio da região estimulada (PURPURA; MCMURTRY, 1965).

Outro conceito importante a se considerar é que a modulação cortical é dependente da polaridade da corrente aplicada. Por exemplo, a excitabilidade do córtex motor é aumentada quando o ânodo é colocado sobre o córtex motor primário e o cátodo sobre o polo frontal, mas a excitabilidade é diminuída se o cátodo for colocado sobre o córtex motor primário e o ânodo sobre o polo frontal (LANG et al., 2004; LANG et al., 2005; NITSCHKE; PAULUS, 2000).

3.1.1 Mecanismo de Ação

Com o objetivo de facilitar o entendimento do mecanismo de ação da ETCC, será abordado aqui de forma bastante breve o potencial de membrana e de ação, o conceito de despolarização e hiperpolarização.

3.1.2 Potencial de Membrana e de Ação dos Neurônios

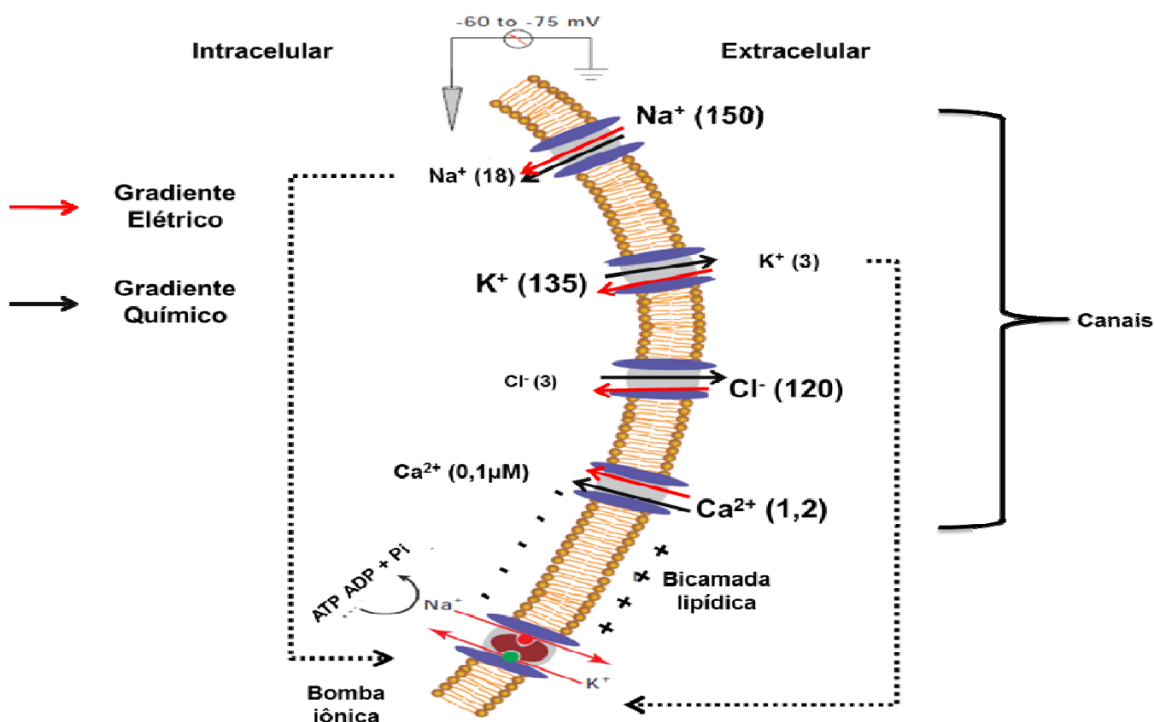
A comunicação entre neurônios, neurônios e músculos ou órgãos periféricos requer que os sinais produzidos por essas células percorram grandes distâncias, através de uma rede de neurônios, que dependem de sinais químicos e elétricos. A função de geração, propagação e transmissão de informação só é possível porque a membrana neuronal funciona como um capacitor², ou seja, tem a capacidade de isolar e armazenar carga, bem como selecionar íons que entram e saem da célula, graças a proteínas especializadas que funcionam como poros seletivos. Esses poros são conhecidos como canais iônicos que permanecem abertos em repouso e sofrem pouca influência de fatores extrínsecos, assim como o potencial de ação, percorrendo através da membrana. Eles são principalmente importantes na manutenção do potencial de membrana de repouso, potencial

² Um capacitor consiste em duas placas condutoras separadas por uma camada isolante. A propriedade fundamental de um capacitor é a sua capacidade para armazenar cargas de sinais opostos: carga positiva sobre uma placa, negativa sobre a outra (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000).

elétrico através da membrana, na ausência de sinalização. Por outro lado, existem canais que permanecem fechados enquanto a membrana permanece em repouso. Sua abertura é regulada por três fatores: as mudanças no potencial de membrana, a ligação do ligante, ou deformação da membrana (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000).

Através do funcionamento de bombas iônicas, os neurônios mantêm de forma ativa (com gasto energético) a concentração interna de vários íons, incluindo Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- (Figura 1). Como é possível o meio intracelular ser negativo em relação ao meio extracelular tendo uma alta concentração de potássio com carga positiva? Isso é possível, porque o interior do neurônio contém várias proteínas e outras moléculas que contêm grande quantidade de carga negativa e são incapazes de atravessar a membrana plasmática (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000).

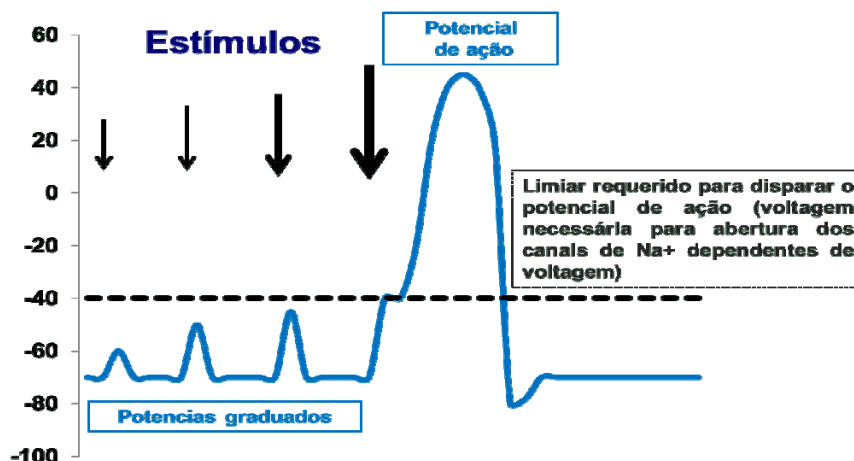
Figura 1 – Distribuição dos íons dentro e fora do neurônio é mostrada dentro dos parênteses em milimol exceto para o Ca^{2+} intracelular. São mostrados os canais iônico e a força, as setas sólidas indicam o gradiente eletroquímico atuando sobre cada íon. Abaixo na figura está uma bomba eletrogênica também conhecida como bomba Na^+ , K^+ - ATPase. Adaptado de *Fundamental of neuroscience, Squire (2003)*.



A separação de cargas interna e externamente da célula dá origem a uma diferença de potencial elétrico, ou voltagem, chamado potencial de membrana. Apesar de vários íons estarem envolvidos no potencial de membrana, o sódio e o potássio são os mais proeminentes fatores devido as suas capacidades de difusão. A diferença de concentração do sódio e potássio é causada e mantida por duas características do neurônio: 1) a bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATPase}$ que, ao mesmo tempo, bombeia três íons potássio para dentro e dois íons sódio para fora da célula e 2) maior permeabilidade da membrana para o potássio que para o sódio (SQUIRE, 2003). Em repouso, esses dois mecanismos garantem a diferença de cargas através da membrana que é importante para a manutenção da vida e função neuronal. Uma das principais funções dos neurônios acontece por uma rápida alteração no potencial de membrana, cujo interior torna-se positivo em relação ao exterior. Essa rápida troca de polaridade na membrana é conhecida como potencial de ação.

O potencial de ação ocorre por um rápido e transiente aumento na permeabilidade de membrana ao sódio e uma cascata de reações que seguem posteriormente. Esse aumento de permeabilidade pode ocorrer por um estímulo elétrico, químico, mecânico, entre outros. Porém, o súbito aumento na permeabilidade ao sódio não garante que um potencial de ação será disparado. Quando isso ocorre, a pequena onda de despolarização (redução na eletronegatividade no interior da célula) gerada é conhecida como potencial graduado ou potencial eletrotônico. Para que os potenciais graduados possam disparar um potencial de ação, é preciso que sua despolarização seja o suficiente para atingir a voltagem (potencial limiar) requerida para abrir canais de sódio dependentes de voltagem. Uma vez atingido esse limiar, o potencial de ação inevitavelmente será disparado. Esse fenômeno é conhecido como lei do tudo ou nada, ou seja, se o limiar for atingido o potencial de ação será disparado, porém se o limiar não for alcançado não haverá potencial de ação (figura 2), apenas um potencial graduado, com força insuficiente para viajar até a placa terminal do axônio e, assim, comunicar-se com outro neurônio através da sinapse (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; SQUIRE, 2003). Vale ressaltar que existem neurônios dentro do sistema nervoso central que são curtos, por isso, podem utilizar apenas potenciais graduados para desempenhar sua função.

Figura 2 – Esquema mostrando um experimento hipotético, em que vários estímulos elétricos são realizados de forma incremental em um neurônio. Esses estímulos são representados pelas setas. O tamanho e espessura da seta reflete a intensidade do estímulo. Os estímulos iniciais geraram potenciais graduados que não atingiram o limiar necessário para disparar o potencial de ação. O quarto e mais forte estímulo gerou um potencial graduado forte o suficiente para atingir o limiar e, conseqüentemente, disparar um potencial de ação.

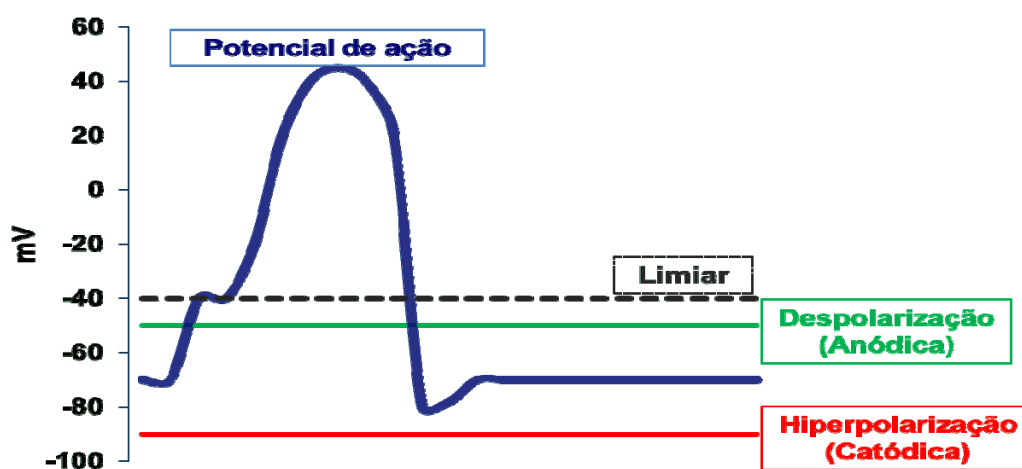


O potencial de ação ocorre da seguinte forma: 1) o limiar é atingido e os canais de sódio dependentes de voltagem se abrem; 2) uma grande quantidade de íons sódio entra na célula fazendo com que seu interior fique com excesso de cargas positivas e se torne mais positivo do que o exterior; 3) os canais de sódio são inativados quando o potencial de equilíbrio para o sódio é atingido ($\sim -60\text{mV}$) e, nesse momento, canais de potássio retardatários, dependentes de voltagem, abrem-se e assim uma grande quantidade de íons potássio deixa a célula (levando com eles carga positiva). Dessa forma, seu interior torna-se negativo novamente, porém um pouco mais negativo que o usual (isso é chamado de hiperpolarização). Com o trabalho da bomba de sódio e potássio, o potencial de membrana volta a seus valores normais.

Um dos mecanismos pelo qual se acredita que a ETCC tenha efeitos neuromodulatórios é pela alteração no potencial de membrana e potenciais graduados dos neurônios (REIDLER; ZAGHI; FREGNI, 2010). Por exemplo, a estimulação anódica pode ter seu efeito tornando o potencial de membrana

despolarizado, ou seja, aproximando-o do limiar para disparar potenciais de ação. Dessa forma, um menor estímulo será necessário para que o neurônio dispare um potencial de ação (o neurônio se torna mais excitável). Por outro lado, a ETCC catódica pode hiperpolarizar o potencial de membrana, tornando-o mais negativo e mais distante do limiar, assim, serão necessários estímulos mais fortes para que o neurônio dispare um potencial de ação (figura 3).

Figura 3 – Típico traço do potencial de ação neuronal (linha azul). A linha tracejada representa o limiar (-40mV) para o disparo do potencial de ação. O efeito hiperpolarizante causado pela aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua catódica sobre o potencial de membrana normal (-70mV) é representado pela linha vermelha. Observa-se que o potencial de membrana está hiperpolarizado (-90mV), ficando mais distante do limiar para disparar o potencial de ação e, dessa forma, a célula está menos excitável. A aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua anódica despolariza o potencial de membrana (-20mV) deixando mais próximo ao limiar e mais excitável.



3.1.3 Mecanismo de Ação da ETCC

As mudanças causadas pela ETCC perduram além do período de estimulação se a corrente for aplicada por no mínimo 3 min (NITSCHKE; PAULUS, 2000), e permanece estável por pelo menos 1 hora se aplicada por um período \geq 10 min (NITSCHKE; PAULUS, 2001b). Isso leva à seguinte questão: as mudanças

corticais causadas pela ETCC durante e pós-estimulação ocorrem por mecanismos diferentes? De fato, estudos têm demonstrado que o efeito duradouro tem mecanismos de ação baseados em mudanças sinápticas, enquanto os efeitos vistos durante a estimulação são provavelmente causados por mudanças no limiar da membrana neuronal (ARDOLINO et al., 2005).

Liebetanz et al. (2002) fizeram um estudo para verificar se: 1) os efeitos duradouros pós-estimulação são mediados por canais e/ou receptores da membrana neuronal e 2) as alterações de excitabilidade ocorrem apenas em neurônios corticais ou também em neurônios corticoespinhais. Para o primeiro objetivo, administraram carbamezepina, um bloqueador de canais de sódio dependentes de voltagem ou dextrometorfano, um antagonista dos receptores NMDA (N-metil D-aspartato). Na condição em que dextrometorfano foi usado, as mudanças causadas pela ETCC foram suprimidas, sugerindo que o receptor NMDA está envolvido em ambos, no aumento (ETCC anódica) e na diminuição (ETCC catódica) da excitabilidade, observada além do período de aplicação. Porém, quando a carbamezepina (bloqueador do canal de Na^+) foi usada, apenas os efeitos da ETCC anódica foram suprimidos, sugerindo que a estimulação anódica tem um efeito específico sobre canais de Na^+ . Para o segundo objetivo, foram medidos os potenciais motores evocados pela estimulação magnética transcraniana (indicador de excitabilidade intracortical) e a estimulação elétrica transcraniana (indicador de excitabilidade corticoespinhal). As alterações de excitabilidade ocorreram apenas com a aplicação da estimulação magnética transcraniana, significando que a ação da ETCC ocorre principalmente sobre os neurônios intracorticais (LIEBETANZ et al., 2002).

Depois, Nitsche et al. (2003a) mostraram as diferenças entre o efeito durante e pós-estimulação usando as seguintes drogas: o bloqueador dos canais de sódio carbamezepina, o bloqueador do canal de cálcio flunarizina e o antagonista do receptor NMDA dextrometorfano. A excitabilidade do córtex motor foi avaliada durante e após a aplicação da ETCC (1,0 mA por 4s para avaliar o efeito durante a estimulação, 9 min para o efeito pós-estimulação catódica e 11 a 13 min para o efeitos pós-estimulação anódica). A carbamezepina seletivamente eliminou o efeito excitatório da estimulação anódica, tanto durante quanto após a sua aplicação. A flunarizina causou mudanças semelhantes aos observados com a administração de carbamezepina. O antagonista de receptor NMDA não resultou em alterações dos

efeitos durante a aplicação, sugerindo que os efeitos da ETCC durante a aplicação não estão associados a mudanças sinápticas e, sim, a alterações no potencial de membrana. Com relação aos efeitos após a estimulação, os resultados mostraram que o bloqueio dos receptores NMDA interferiu tanto no aumento da excitabilidade cortical promovida pela ETCC anódica como na diminuição promovida pela ETCC catódica, sugerindo que as alterações de excitabilidade pós-estimulação estão ligadas a mecanismos de plasticidade neural semelhante à potenciação e depressão de longo termo (NITSCHKE et al., 2003a). Além disso, outro estudo que utilizou um agonista parcial dos receptores NMDA (D-cicloserina) demonstrou que a droga prolongou o período de duração do aumento na excitabilidade cortical induzida pela ETCC anódica (NITSCHKE et al., 2004b).

Evidência adicional de que ETCC induz alterações neuroplásticas pode ser vista em um estudo mais recente em animais, mostrando que a ETCC administrada a fatias de córtex motor primário leva a um aumento nos potenciais pós-sinápticos excitatórios, em comparação com ETCC placebo. O estudo demonstrou também que ETCC aumentou os níveis de fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF), mas não ocorreu o aumento nos potenciais pós-sinápticos excitatórios em animais mutantes, faltando o gene do BDNF (FRITSCH et al., 2010). Como a produção de BDNF é dependente da ativação dos receptores NMDA e de níveis de cálcio, esses resultados reforçam os achados descritos acima, demonstrando a importância dos receptores NMDA na ação dos efeitos pós-estimulação e dos canais de cálcio e sódio nas alterações de excitabilidade durante a aplicação da ETCC.

Além da atuação sobre receptores e canais de membrana, alguns estudos investigaram se os efeitos da ETCC podem ocorrer através da ação de alguns neurotransmissores e neuromoduladores. Stagg et al. (2009) observaram que a aplicação de ETCC anódica está relacionada à diminuição na concentração do neurotransmissor inibitório GABA, e a aplicação da ETCC catódica foi relacionada tanto a uma diminuição na concentração do GABA quanto ao neurotransmissor excitatório glutamato (STAGG et al., 2009). A redução do GABA encontrado com a aplicação da ETCC catódica deve ser vista com alguma cautela, pois houve diminuição na concentração de glutamato, e se levarmos em consideração que o glutamato é usado como substrato para a produção de GABA (KANDEL;

SCHWARTZ; JESSELL, 2000), a sua diminuição pode ter ocorrido de maneira indireta pela diminuição na concentração de glutamato (STAGG; NITSCHKE, 2011).

Em relação aos neuromoduladores, o aumento da atividade serotoninérgica, através da administração de citalopram (inibidor da receptação de serotonina), aumentou e prolongou a plasticidade facilitatória induzida pela corrente anódica e converteu o efeito inibitório para facilitatório da corrente catódica sobre o córtex motor primário (NITSCHKE et al., 2009). Efeito contrário foi verificado quando um antagonista do receptor de dopamina D2 (sulpiride) foi administrado. Nesse caso, houve quase que completa abolição dos efeitos pós-estimulação da ETCC (NITSCHKE et al., 2006). Além disso, neste estudo, a ativação de receptores D1 não reestabeleceu o aumento na excitabilidade cortical causada pela corrente anódica. Porém, a ativação dos receptores (com pergolida) D1 e D2 simultaneamente prolongou até a manhã seguinte a diminuição da excitabilidade cortical induzida pela corrente catódica.

Anfetamina aumentou e prolongou de forma significativa (até a manhã seguinte a aplicação) a excitabilidade do córtex motor primário, induzido pela aplicação da corrente anódica (NITSCHKE et al., 2004a). Porém, esse efeito não foi verificado quando os indivíduos receberam uma dose de dextrometorfano (antagonista dos receptores NMDA), sugerindo que o sistema catecolaminérgico atua modulando a ação dos receptores NMDA. Já a administração de propranolol (inibidor beta adrenérgico) encurtou o tempo de duração das trocas de excitabilidade induzidas por ambas, ETCC anódica e catódica. Esses resultados apresentam duas sugestões: 1) parece que o sistema adrenérgico desempenha algum papel na consolidação dos efeitos pós-estimulação induzidos pela ETCC; 2) a aumentada consolidação da estimulação anódica provocada pela anfetamina sugere uma atuação do sistema catecolaminérgico, e que essa ação é dependente de receptores NMDA.

Resumidamente, os efeitos durante a estimulação parecem ocorrer por alteração do potencial de membrana. Os efeitos pós-estimulação parecem acontecer através de mecanismos sinápticos e são dependentes do sistema GABAérgico e glutamatérgico, bem como de alguns neuromoduladores (REIS et al., 2008; STAGG; NITSCHKE, 2011). No entanto, até o presente momento os mecanismos de ação não estão totalmente elucidados e mais estudos são necessários.

3.1.4 Implicação da ETCC sobre a Função e o Desempenho Motor

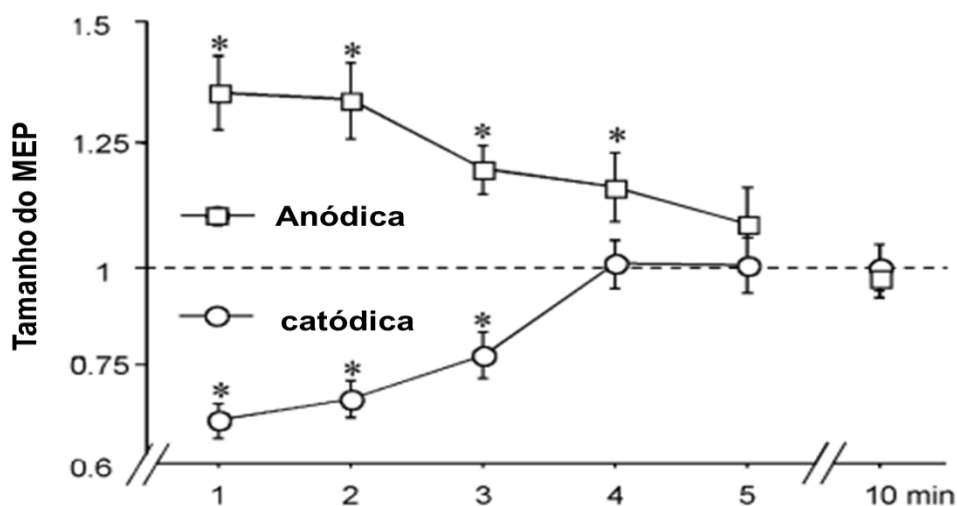
O desenvolvimento dos atuais parâmetros da ETCC ocorreu com a ajuda de outra forma de estimulação, a estimulação magnética transcraniana (TMS). A TMS é uma técnica de estimulação e neuromodulação que dá uma medida de excitabilidade cortical. A excitabilidade cortical é medida através do potencial motor evocado (MEP). Quando a TMS é aplicada sobre o córtex motor em intensidade alta, ela gera corrente elétrica no córtex e pode ser observada como contração dos músculos no lado contralateral do corpo. Assim, utilizando eletromiografia, é possível medir a amplitude do MEP (REIDLER; ZAGHI; FREGNI, 2010). A amplitude do MEP é um indicador de excitabilidade cortical, sendo que quanto maior for a amplitude, maior é a excitabilidade da região cortical investigada. Os estudos discutidos a seguir utilizaram o MEP para estudar os efeitos neurofisiológicos da ETCC.

Embora a estimulação com corrente direta não seja uma técnica nova, sua aplicação sobre o córtex motor em humanos tem avançado muito nos últimos doze anos. Isso ocorreu principalmente devido a dois artigos que exploraram os efeitos neurofisiológicos da ETCC (NITSCHKE; PAULUS, 2000; PRIORI et al., 1998). Para investigar o efeito da ETCC sobre a excitabilidade do córtex motor humano, Priori et al. (PRIORI et al., 1998) encontraram que a aplicação da corrente anódica antes da estimulação catódica diminuiu a excitabilidade de córtex motor durante a estimulação e a estimulação anódica não resultou em nenhum efeito. Porém, a baixa intensidade da corrente (0,3 mA) utilizada no estudo referido pode explicar esses resultados (STAGG; NITSCHKE, 2011).

Posteriormente, Nitsche & Paulus (2000) fizeram uma pesquisa consistindo de dois experimentos. No experimento 1, várias formas de montagem de eletrodos foram testadas, sendo que a montagem que mostrou melhor efeito foi a córtex motor – polo frontal. No experimento 2, a montagem de eletrodos córtex motor – polo frontal foi utilizada para testar várias intensidades de corrente (0,2 – 1,0 mA) e tempo de estimulação (4s, 1 - 5min). Os autores mostraram uma seletiva modulação na excitabilidade cortical (Figura 4). Um aumento na excitabilidade após ETCC anódica e uma diminuição após a ETCC catódica (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Esse estudo foi capaz de demonstrar que a duração e a intensidade da estimulação são parâmetros críticos para determinar os efeitos das ETCC na excitabilidade e, junto

com o grupo italiano (PRIORI et al. 1998), foi chave em promover um intensivo crescimento neste campo de pesquisas.

Figura 4 – Efeitos pós-estimulação sobre o tamanho do potencial motor evocado (MEP). A corrente foi aplicada por 5 min. Adaptado de *Nitsche e Paulus, 2000*.



Posteriormente Nitsche e Paulus (2001a) mostraram que, em humanos, a ETCC induz a uma alteração sustentada na excitabilidade cortical. A excitabilidade do córtex aumenta cerca de 50% acima dos valores pré-estimulação e permanece elevada por até 90 min após a estimulação ter sido encerrada. Nesse estudo, os autores suportam a ideia de que a ETCC é uma técnica viável para induzir modulações de longo prazo na excitabilidade cortical, sendo então uma ferramenta válida na neuromodulação (NITSCHKE; PAULUS, 2001a).

Em algumas tarefas simples como medir o tempo de reação (e também aprendizagem motora intrínseca), a ETCC anódica aplicada sobre o córtex motor primário foi eficiente em melhorar o desempenho quando comparada a situação placebo (NITSCHKE et al., 2003c). Além disso, quando uma tarefa mais complexa foi avaliada sobre a mão não dominante, a estimulação anódica foi capaz de aumentar o desempenho (BOGGIO et al., 2006a). Esses achados foram muito importantes para demonstrar o potencial terapêutico da ETCC, principalmente em pacientes que estão em processo de recuperação, após doenças que afetam o desempenho motor.

Os efeitos clínicos da ETCC aplicada sobre o córtex motor vêm sendo demonstrados em vários estudos com indivíduos que sofreram acidente vascular encefálico (AVC). Estudos preliminares verificaram que ETCC anódica em pacientes pós-AVC, aplicada sobre o córtex motor primário do hemisfério afetado, ou ETCC catódica aplicada sobre o hemisfério não afetado, foi eficiente para aumentar o desempenho motor da mão parética no teste de Jebsen-Taylor (HUMMEL et al., 2005).

Os estudos iniciais sempre utilizaram a ETCC aplicada sobre a representação cortical da mão, por ser de mais fácil localização. Porém, recentemente, foi demonstrado que a ETCC também é eficiente para aumentar os MEPs quando medida em músculos da perna. Jeffery et al. (2007) aplicaram a ETCC sobre a área motora da perna e então examinaram a resposta motora. Os autores encontraram que, assim como para os músculos da mão, a ETCC anódica foi capaz de aumentar a amplitude dos MEPs, indicando um aumento na excitabilidade cortical. No entanto, a ETCC catódica não foi capaz de alterar a excitabilidade, como ocorreu nos estudos utilizando os músculos dos membros superiores para medir o MEP (JEFFERY et al., 2007). Os autores sugeriram que, como os músculos da perna têm um menor controle motor fino, possuindo menos circuitos inibitórios, pode ser mais difícil suprimir a excitabilidade do córtex motor responsável pelas pernas.

Vários estudos continuam fortalecendo a ideia de que a ETCC pode ser utilizada como uma ferramenta clínica importante para auxiliar na recuperação de funções motoras. No entanto, a ETCC melhora apenas o desempenho de indivíduos que estão com a função motora piorada ou pode também auxiliar a melhora de desempenho daqueles indivíduos envolvidos em atividades esportivas? Dados iniciais sugerem que a ETCC pode aumentar a tolerância ao exercício. Por exemplo, Cogiamanian et al. (2007) observaram que a aplicação de ETCC anódica (1,5 mA) sobre córtex motor por 10 minutos aumentou o tempo para falha na tarefa em exercício isométrico. Nesse estudo, os sujeitos foram submetidos a um exercício isométrico a 35% da contração voluntária máxima até a falha na tarefa, passaram por um período de recuperação (60 min) com ou sem estimulação (últimos 10 min da recuperação), e novamente realizavam o exercício até a falha na tarefa. O grupo que recebeu estimulação teve melhor desempenho na segunda tarefa quando a corrente anódica foi aplicada. Além disso, outro estudo mostrou que a aplicação de ETCC

anódica sobre o córtex motor foi capaz de aumentar a força de preensão dos dedos dos pés em uma contração voluntária máxima (TANAKA et al., 2009). Os resultados desses estudos sugerem uma relação entre aumento na excitabilidade do córtex motor e desempenho físico.

Infelizmente, o estudo de Cogiamanian et al. (2007) não teve um desenho experimental do tipo *crossover* e a tarefa realizada nos dois experimentos (COGIAMANIAN et al., 2007; TANAKA et al., 2009) foi muito simples. Dessa forma, apesar dos resultados serem interessantes, não podem ser extrapolados para o desempenho esportivo em exercícios que envolvem maior massa muscular e demandam mais o nosso sistema fisiológico.

Similar a ETCC, o exercício também é capaz de alterar a excitabilidade cortical. Por exemplo, exercício fatigante altera a excitabilidade cortical durante e após o exercício (GIESEBRECHT et al.; SIDHU; BENTLEY; CARROLL, 2009a; TAYLOR et al., 1996b). Os mecanismos pelos quais ambas as intervenções conduzem a mudanças na excitabilidade cortical motora podem compartilhar algumas similaridades (EDGLEY; WINTER, 2004). Porém, essa última afirmação deve ser vista com cautela, pois nesses mecanismos não estão bem elucidadas alterações decorrentes do exercício.

Extensivos estudos clínicos e neurofisiológicos mostraram que a ETCC é uma técnica efetiva para promover significantes e sustentadas alterações na excitabilidade cortical, e um preliminar estudo indica que ela pode aumentar a tolerância ao exercício. Assim, pode ser interessante a associação da ETCC com exercício para entender melhor os mecanismos de fadiga e tempo até a exaustão.

3.2 FADIGA E TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO

Fadiga tem sido considerada uma das maiores agendas da pesquisa em fisiologia do exercício (ABBISS; LAURSEN, 2005) e, apesar de ser um fenômeno estudado há mais de 100 anos (ex. Mosso, 1906), ainda não existe consenso sobre sua definição. No entanto, aqui a fadiga é definida como uma diminuição na força ou potência muscular acompanhada por um aumento na PSE. Essa definição foi escolhida, pois leva em consideração alterações ocorrendo a níveis periféricos e ou centrais (ABBISS; LAURSEN, 2005; BARRY; ENOKA, 2007).

Assim como a sua definição, ainda não existe consenso sobre quais são as causas da fadiga. Existem vários modelos tentando explicar o que leva ao desenvolvimento da fadiga (ABBISS; LAURSEN, 2005), e alguns mais novos tentando explicar a tolerância ao exercício. Porém, nenhum deles tem se consolidado como uma teoria. Os modelos utilizados são: anaeróbio/cardiovascular, modelo de suprimento e de depleção energética, modelo de fadiga neuromuscular, modelo de trauma muscular, modelo psicológico motivacional, modelo biomecânico, modelo termorregulatório, modelo de governador central, modelo de sistemas complexos (ABBISS; LAURSEN, 2005) e mais recentemente o modelo psicobiológico motivacional (MARCORA, 2008).

Tabela 1 – Modelos teóricos para explicar a fadiga e tolerância ao exercício

Modelo	Definição
<i>FADIGA</i>	
Modelo anaeróbio/cardiovascular	<i>Fadiga ocorre quando o coração não é mais capaz de fornecer oxigênio para o trabalho muscular e remover os resíduos dos músculos ativos durante o exercício.</i>
Modelo de suprimento e de depleção energética	<i>Fadiga é uma consequência direta do suprimento insuficiente de ATP pelas diferentes vias metabólicas (fosfogênios, glicólise lipólise).</i>
Modelo de fadiga neuromuscular	<i>Fadiga neuromuscular refere-se a uma redução na produção de força ou potência de um músculo apesar do aumento na percepção de esforço.</i>
<i>TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO</i>	
Modelo termorregulatório	<i>Sugere que existe uma temperatura corporal crítica. Quando esta temperatura é atingida o exercício é diminuído ou terminado.</i>
Modelo de governador central	<i>Neste modelo, alterações na intensidade do esforço são controladas por um sistema de realimentação contínua onde os sinais que contêm informações sobre a força, o tempo de deslocamento, e metabolismo muscular são alimentados de volta para um controlador central através de vias aferentes somatossensoriais. Assim, a ativação central é limitada a fim de proteger a homeostase de todos os sistemas fisiológicos.</i>
Modelo psicobiológico Motivacional	<i>O desempenho em um exercício é determinado pelo nível de motivação inicial do indivíduo (potencial motivacional).</i>

3.3 ALTERAÇÕES CENTRAIS PROVOCADAS PELO EXERCÍCIO E FADIGA

Originalmente, a fadiga foi atribuída exclusivamente a causas periféricas, como fatores musculares e cardiovasculares. Apesar disso, há muito tempo já existem sugestões de que fatores centrais também podem estar envolvidos no desenvolvimento da fadiga (MOSSO, 1906). As figuras 5A e B apresentam uma observação realizada pelo fisiologista Angelo Mosso em abril de 1890. Mosso fez uma avaliação com um de seus colegas de trabalho, em um dia que não seria ministrada aula, e refez a avaliação no outro dia após este mesmo sujeito ministrar uma palestra. O autor verificou que, no segundo dia, onde se acreditou que o sujeito estava com fadiga “intelectual”, ele teve o desempenho pior na mesma tarefa motora. Essa observação foi confirmada (Figura 5C) por um estudo mais recente, o qual demonstrou que indivíduos submetidos a uma tarefa prévia que exigia alto esforço cognitivo toleraram menos o exercício e tiveram uma maior PSE inicial, quando comparado ao exercício realizado em uma situação controle (MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009).

Além das observações de Mosso, dados de outro estudo clássico sugerem que alterações centrais podem afetar a força muscular (figura 6A). Ikai e Steinhaus (1961) fizeram uma série de experimentos tentando alterar funções centrais através de hipnose, ingestão de álcool, anfetamina, adrenalina, barulho causado por um tiro de revólver ou pelo grito do próprio sujeito. Os autores sugeriram que indivíduos treinados têm menor nível de inibição central, possibilitando-os a desenvolver mais força. Essa hipótese foi reforçada por outro estudo mais atual (figura 6B), em que foi mostrado existir uma relação entre facilitação central medida com TMS e número de flexões realizadas na barra (TERGAU et al., 2000).

Figura 5 – Evidências para alterações na atividade cerebral e desempenho. O traço indica a distância percorrida pelo dedo médio ao levantar um peso de 3 kg a cada 2 s. O primeiro é um traçado normal de fadiga (A) e o outro foi obtido 24 h mais tarde, depois de ministrar uma palestra (B). Em (C), 16 sujeitos pedalararam em 80% da potência pico até a exaustão em duas condições: após fazer 90 min de uma tarefa cognitiva desgastante (Fadiga mental) e após assistir 90 min de documentário considerado emocionalmente neutro (controle). *A e B modificadas de Mosso (1906) e C modificada de Marcora et al (2009).*

Movimento de flexão do dedo

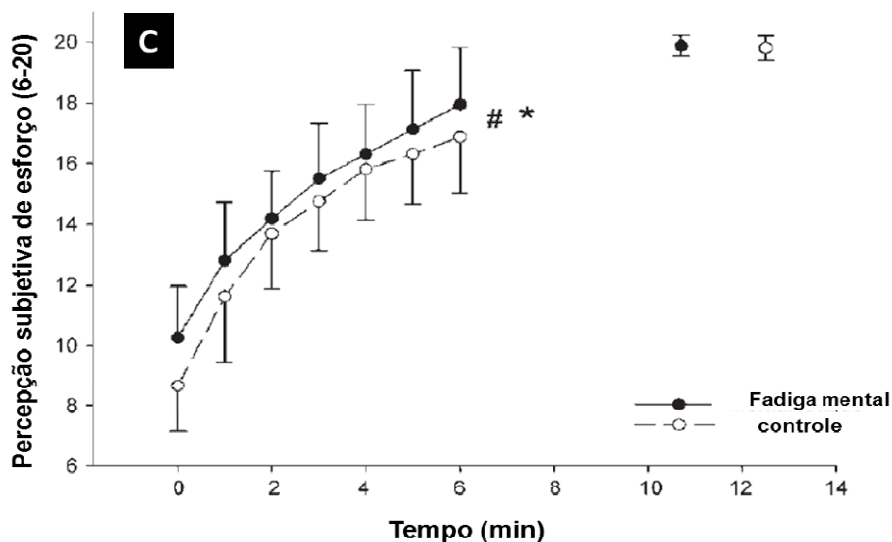
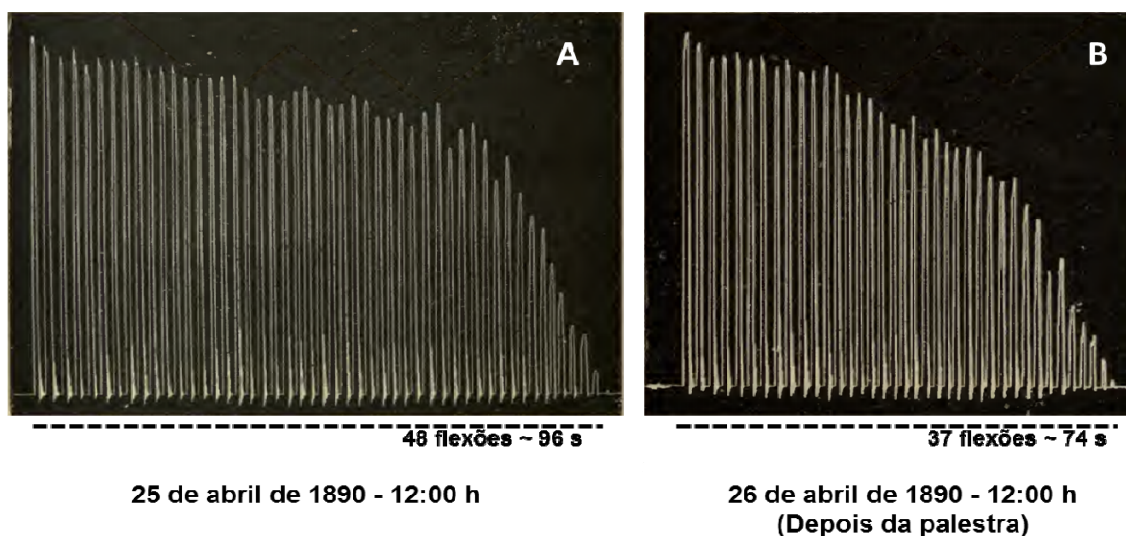
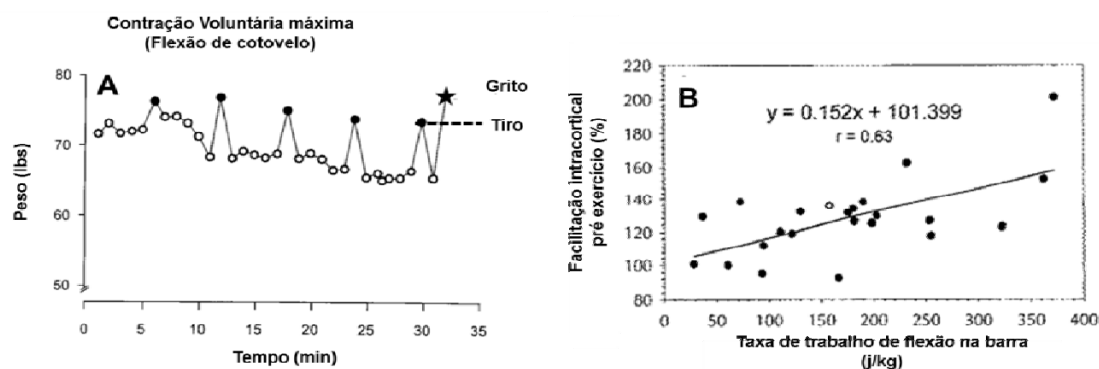


Figura 6 – (A) contrações voluntárias máximas de flexão do cotovelo em situação normal (○), onde um tiro era disparado atrás do sujeito alguns segundos antes de executar a contração (●). A estrela era quando o sujeito dava grito forte antes de executar a contração [Adaptada de Gandevia (2001)]. (B) Relação entre facilitação intracortical medida antes do exercício e taxa de trabalho calculada através do número de flexões feitas na barra [Adaptada de Tergau et al., (2000)].



Alguns problemas têm atrasado o estabelecimento dos fatores centrais que contribuem para a fadiga: 1) muitas “evidências” na fisiologia do exercício vêm de estudos usando preparação de músculos isolados desprovidos de qualquer controle neural; 2) a falta de rigor técnico nos métodos de avaliação do sistema nervoso central tem sido facilmente criticada (GANDEVIA, 2001); 3) os métodos de neuroimagem utilizados até o momento não permitem avaliar mudanças neurais em tempo real. Além disso, é necessário que o indivíduo fique com a cabeça imóvel durante a atividade, fazendo com que essas técnicas sejam difíceis de ser utilizadas durante exercícios.

Apesar dessas dificuldades, nas últimas décadas têm sido obtidos dados mais objetivos de que a fadiga pode também ocorrer por alterações corticais. Por exemplo, estudos utilizando TMS durante e após a realização de exercícios fatigantes revelaram que podem ocorrer mudanças na excitabilidade do córtex motor provocadas pelo exercício (GANDEVIA, 2001). Essas mudanças parecem depender do tipo e intensidade do exercício realizado (HOLLGE et al., 1997).

Durante o exercício, a resposta muscular (MEP) induzida pela TMS é aumentada – indicando um aumento na excitabilidade cortical – porém, ao exercício ser cessado, essa resposta muscular é reduzida, sugerindo haver uma diminuição na excitabilidade do córtex motor (BRASIL-NETO et al., 1993; BRASIL - NETO; COHEN; HALLETT, 1994; GANDEVIA, 2001; GANDEVIA et al.,

1999). Esse comportamento foi também observado de forma direta, com utilização de eletrodos inseridos no espaço entre a dura-máter e as paredes do canal vertebral (DI LAZZARO et al., 2003).

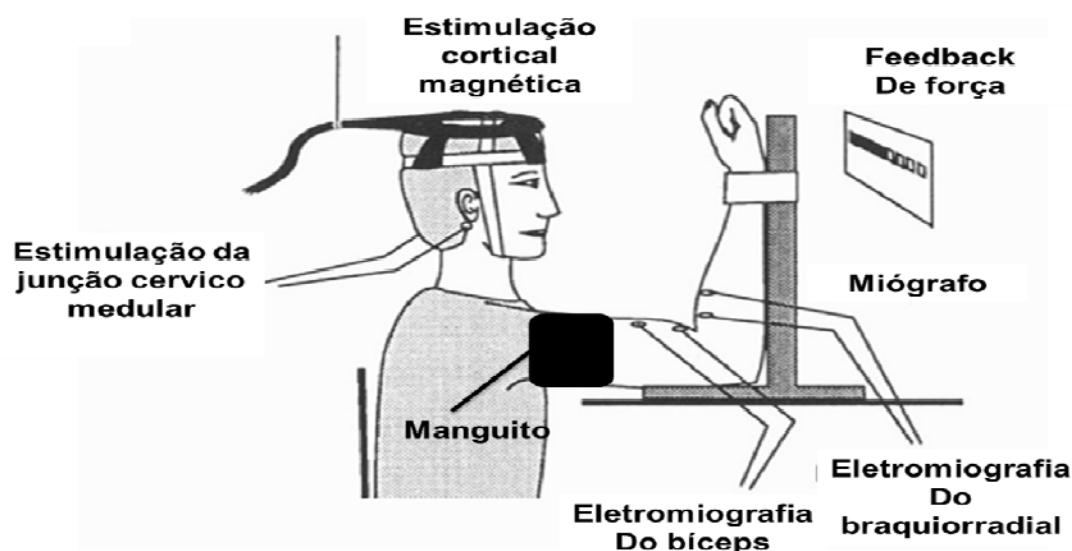
Brasil-Neto et al. (1993 e 1994) foram os primeiros a demonstrar que exercício realizado até a fadiga poderia diminuir a amplitude dos potenciais motores evocados. Nos dois experimentos realizados pelos autores, foram mensurados também a onda M e o reflexo de Hoffmann. Esses parâmetros não foram alterados com o exercício, indicando que as mudanças observadas ocorreram no córtex motor. Estudos posteriores confirmaram esses resultados (GANDEVIA et al., 1996; GIESEBRECHT et al., 2010; HOLLGE et al., 1997; SIDHU; BENTLEY; CARROLL, 2009b; TAYLOR et al., 1996a; TERGAU et al., 2000). Além disso, foi demonstrado que exercício de força provocou maior redução na excitabilidade cortical quando comparado a exercício aeróbio (HOLLGE et al., 1997). Outro achado interessante foi que indivíduos com maior facilitação intracortical realizam mais trabalho em exercícios de flexão de cotovelo na barra [Figura 6 (TERGAU et al., 2000)]. Tergau et al. (2000) sugeriram que talvez indivíduos com *overtraining* poderiam apresentar menor excitabilidade cortical e que estudos com esse objetivo já tinham começado, porém, até o momento esse trabalho não foi publicado, ao menos em língua inglesa.

Evidências adicionais de que a atividade do córtex motor pode estar diminuída ao decorrer do exercício vêm de estudos utilizando uma adaptação da técnica chamada *twitch interpolation*. Inicialmente essa técnica foi desenvolvida aplicando um estímulo supramáximo no nervo motor e medindo alterações na força gerada em uma célula de carga (MERTON, 1954). Posteriormente, foi adaptada para aplicação do estímulo sobre o córtex motor (GANDEVIA et al., 1996; TAYLOR et al., 1996a).

Taylor et al. (1996) fizeram uma série de experimentos para avaliar alterações na excitabilidade do córtex motor durante o exercício. Foram utilizadas TMS, estimulação elétrica transmastoídea (na junção cervico medular), vibração do tendão para aumentar a ação dos fusos musculares e oclusão do fluxo sanguíneo para aumentar a atividade dos aferentes musculares do tipo III e IV (Figura 7). Tanto o potencial motor evocado quanto o período de silêncio (que parece refletir a inibição do córtex motor) aumentaram ao longo de uma contração voluntária máxima sustentada por dois minutos quando o estímulo foi entregue ao córtex motor. Porém, o mesmo comportamento não ocorreu quando foi aplicado o estímulo

transmastóideo. Adicionalmente, as respostas para alterações corticais não sofreram influência quando o fluxo sanguíneo foi ocluído ou aplicada vibração no tendão. Dessa forma, como o estímulo transmastóideo mede excitabilidade de neurônios corticoespinhais e este sofreu pouca alteração durante a contração sustentada, parece que as alterações causadas pelo exercício ocorrem no córtex e não sofrem influências das aferências musculares.

Figura 7 – Esquema experimental para avaliação do potencial motor evocado, período de silêncio e *twitch interpolation* modificado. O manguito é utilizado para ocluir o fluxo sanguíneo e aumentar a atividade dos aferentes musculares do tipo III e IV. Modificado de Taylor et al., (1996).



Complementando os achados de Taylor et al., (1996), outro estudo do mesmo grupo de pesquisadores (GANDEVIA et al., 1996) mostrou que a ativação voluntária máxima (medida pela *twitch interpolation*) diminuiu ao longo da contração sustentada. Os autores sugerem que a ativação dos motoneurônios, a partir do córtex motor (*output motor*), torna-se subótima com o desenvolvimento da fadiga. No entanto, esse fenômeno pode ser dissociado e ocorrer independente das alterações na excitabilidade do córtex motor, pois ao término do exercício os potenciais motores evocados voltaram aos valores de repouso, enquanto a ativação voluntária permaneceu reduzida.

Posteriormente, foi demonstrado que essas alterações podem ocorrer em outras formas de exercício. Por exemplo, em exercício submáximo (TAYLOR et al., 2003), em contrações intermitentes (TAYLOR et al., 2000) e em

exercícios envolvendo músculos locomotores, como no ciclismo (SIDHU; BENTLEY; CARROLL, 2009b) e na maratona (ROSS et al., 2007). O interessante foi que, quando exercícios envolvendo grande massa muscular foram realizados, tal como a ciclismo e a maratona, a ativação voluntária cortical e o potencial motor evocado ficaram diminuídos por um longo período após o exercício ter sido cessado.

A diminuição na ativação voluntária cortical tem sido considerada uma medida de fadiga central ou, mais especificamente, de fadiga supra-espinhal (GANDEVIA, 2001). Na fadiga supra-espinhal é considerado que o *output* do córtex motor é subótimo para produção de força máxima, existindo assim uma reserva que pode ser revelada através da estimulação magnética transcraniana. Desse modo, acredita-se que o *output* subótimo do córtex motor seja responsável pela fadiga supra-espinhal. No entanto, quais mecanismos neurofisiológicos estão por trás desse diminuído *output*? Infelizmente, essa pergunta ainda não pode ser respondida claramente. Embora Taylor, Todd e Gandevia (2006) sugeriram que duas categorias de mecanismos podem ser postuladas: 1) mecanismos que reduzem *output* descendente a partir do córtex motor, e 2) mecanismos que reduzem a eficácia do *output* a partir do córtex motor em gerar força.

A primeira categoria pode incluir mudanças nas propriedades de neurônios corticoespinhais ou de *input* para esses neurônios, sejam eles periféricos ou centrais. A segunda categoria pode incluir alterações no comportamento do motoneurônio. Estes se tornam menos responsivos ao *input* descendente e às alterações nas propriedades contráteis do músculo, fazendo com que seja necessário aumentar a taxa de disparo das unidades motoras necessárias para produzir contração (TAYLOR; TODD; GANDEVIA, 2006).

Além disso, Brasil-Neto et al. (1994) sugeriram a facilitação ou inibição cortical observada durante e após o exercício, poderiam ocorrer por alterações no conteúdo de neurotransmissores e/ou nos mecanismos liberadores de neurotransmissores. Realmente, estudos mais atuais sugerem que alterações no conteúdo de neurotransmissores parecem afetar o início da fadiga (ROELANDS; MEEUSEN, 2010). No entanto, não existem estudos que tentaram manipular o conteúdo de neurotransmissores e avaliaram mudanças na excitabilidade do córtex motor ou na ativação voluntária cortical.

Até o presente momento, não é possível identificar quais mecanismos estão por trás do desenvolvimento da fadiga de forma geral. Apesar

dos mecanismos de fadiga serem considerados, de forma separada, como centrais e periféricos, esse tipo de denominação não trouxe nenhum avanço em nosso entendimento sobre os fatores determinantes da fadiga e tolerância ao exercício (BARRY; ENOKA, 2007). A tecnologia existente até o momento para o estudo de alterações centrais durante o exercício, seja ele até a fadiga ou não, é bastante incipiente, não permitindo chegar a conclusões definitivas. Ainda assim, o avanço neste campo não pode ser negado e essas visões reducionistas (divisão central e periférica) fazem parte do desenvolvimento natural de qualquer ciência (ENOKA; GANDEVIA, 2006).

4 JUSTIFICATIVA

A utilização de novas tecnologias de neuromodulação, assim como a ETCC, pode ajudar a aumentar nosso entendimento de como o cérebro determina o momento de parar o exercício e como esse ponto final pode ser manipulado para auxiliar no desempenho esportivo, seja de forma aguda ou como um método de recuperação entre sessões, bem como para pacientes sofrendo com doenças que induzem fadiga. Além disso, talvez a ETCC possa ajudar na recuperação de atletas sofrendo de síndrome de *overtraining* ou *overreaching* não funcional, pois uma interessante hipótese postula que o *overtraining* pode compartilhar vias similares a depressão (ARMSTRONG; VANHEEST, 2002) e a ETCC tem sido sugerida como uma intervenção bem-sucedida no auxílio de pessoas com depressão (BOGGIO et al., 2008).

Dessa forma, são necessários estudos testando a influência da ETCC sobre o desempenho em diferentes formas de exercício, sendo que o teste de tempo até a exaustão pode ser um bom modelo inicial por apresentar alta sensibilidade de medida e seu uso tem sido recomendado em estágios iniciais de testes com novas intervenções, tentando aumentar o desempenho esportivo (AMANN; HOPKINS; MARCORA, 2008).

Baseado nos achados iniciais de Cogiamanian et al. (2007) e Jeffery et al. (2007), a hipótese deste estudo é que a ETCC anódica pode aumentar a tolerância ao exercício, independente de alterações na frequência cardíaca e eletromiografia, enquanto a ETCC catódica não vai causar qualquer melhora ou piora no desempenho. A segunda hipótese é que na condição ETCC anódica o aumento na PSE será menor ao longo do tempo, podendo explicar a melhora no desempenho.

5 MÉTODOS

5.1 AMOSTRA

Dezesseis indivíduos fisicamente ativos se voluntariaram para participar deste estudo, sendo que dois deles desistiram por motivos pessoais, um deles foi excluído por ter iniciado a participação em outro projeto que envolvia treinamento com pesos, o outro não justificou o motivo de afastamento e um deles por medo de receber a estimulação. Assim, fizeram parte da amostra onze sujeitos do sexo masculino (Tabela 2). Todos eles foram convenientemente informados sobre a proposta do estudo e os procedimentos a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Processo 19779/2011).

Tabela 2 – Características dos sujeitos (N=11).

	Média ± desvio padrão
Idade	26 ± 4
Peso (kg)	77 ± 15
Estatura (cm)	177 ± 3
Potência máxima (W)	257±35
80% da potência máxima (W)	205 ± 28
FC máxima (bpm)	187± 10

5.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Inicialmente, os sujeitos compareceram ao laboratório, a fim de tomar conhecimento da proposta do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, foram agendados os horários nos quais cada sujeito deveria comparecer ao laboratório para a etapa seguinte, em que foram realizadas medidas antropométricas para a caracterização da amostra e teste pré-experimental, com o intuito de familiarizar os sujeitos aos equipamentos e aos protocolos. Foi realizada a aleatorização das condições de estimulação com auxílio do site <http://www.randomization.com>. O presente estudo foi estruturado como sendo de

medidas repetidas, randomizado com desenho cruzado, placebo-controlado. Assim, todos os sujeitos passaram por todas as condições de estimulação.

Os sujeitos compareceram ao laboratório quatro vezes (sessão pré-experimental e três sessões experimentais). Na sessão pré-experimental os sujeitos foram submetidos a um teste incremental para determinação da potência pico. Nas visitas subseqüentes, todos os procedimentos foram os mesmos, exceto a condição de estimulação que foi previamente aleatorizada.

Sessão experimental 1, 2 e 3: inicialmente foi fixada a fita transmissora do cardiofrequencímetro no peito do sujeito e solicitado que sentasse de maneira confortável em uma cadeira. Os eletrodos para ETCC foram mantidos na cabeça dos sujeitos com ajuda de uma fita emborrachada. Após o início da ETCC, foram realizadas a preparação da pele da coxa e a subsequente colocação dos eletrodos para captação dos sinais eletromiográficos. Ao finalizar a ETCC, os sujeitos preencheram o questionário para avaliação do estado de humor e ao finalizar caminhavam até o cicloclimulador e, então, era iniciado um aquecimento padronizado, pedalando a 40% da potência pico durante quatro minutos e imediatamente após o teste para normalização da eletromiografia. Finalmente, após cinco minutos de repouso, os sujeitos realizavam um teste de carga constante (tempo até a exaustão), no qual foram instruídos a pedalar entre 60 a 90 rpm até a exaustão voluntária contra uma resistência correspondente a 80% da potência pico obtida no teste pré-experimental (teste incremental). Como critério de interrupção do teste, foi adotada uma queda na cadência de pedalada requerida sem recuperação por mais que cinco segundos. Ao final do exercício foi novamente preenchido o questionário de estado de humor.

5.3 TESTE FÍSICO DA SESSÃO PRÉ-EXPERIMENTAL

Para o teste incremental, os sujeitos realizaram um aquecimento de 2 min a 100 W, a partir daí, a sobrecarga passou a ser incrementada na ordem de 50 W a cada 2 min até a exaustão voluntária ou incapacidade de manter a cadência mínima estipulada (60 rpm) por mais de 5 s. A potência alcançada do último estágio completo somada ao produto do percentual do tempo de permanência no estágio de exaustão pelo incremento padronizado (50 W) foi considerada a potência máxima.

5.4 TESTES FÍSICOS DA SESSÃO EXPERIMENTAL

Nas três visitas subsequentes, os sujeitos foram submetidos ao teste de carga constante, em que eram instruídos a pedalar até a exaustão a 80% da carga atingida no teste incremental. O teste foi interrompido por exaustão voluntária ou quando não conseguiam manter a cadência de pedalada (60 a 90rpm) por mais do que 5s.

Todos os testes físicos foram realizados em um ciclossimulador modelo Velotron DYNAFIT PRO™ (RacerMate®, Seattle, WA, EUA) com capacidade de até 1500 watts.

5.5 PROCEDIMENTOS PARA ETCC

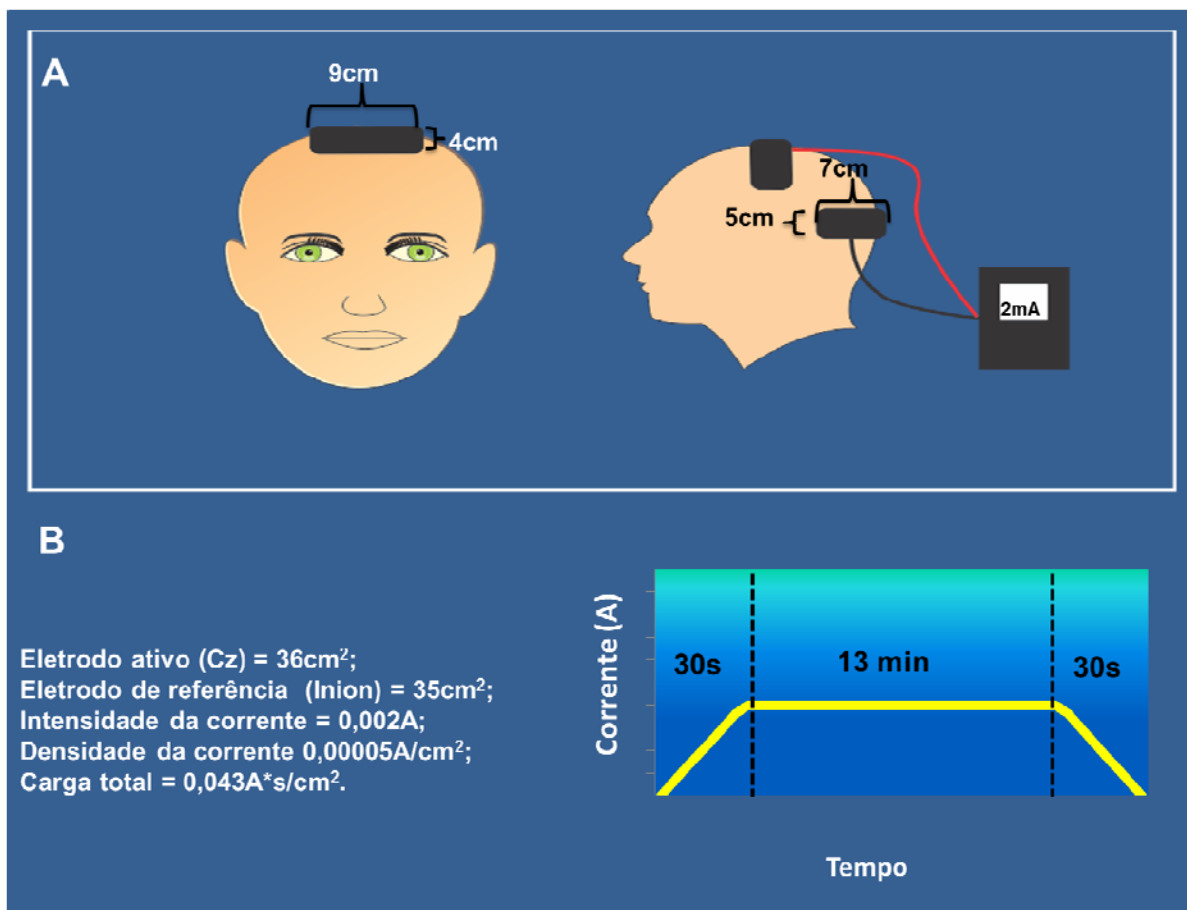
A corrente elétrica foi aplicada por meio de um aparelho portátil que é constituído por quatro componentes principais: eletrodos (ânodo e cátodo com área de 35cm² ou 36cm²), amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), potenciômetro (componente que permite a manipulação da intensidade da corrente) e três baterias (9V) para gerar a corrente aplicada. Os eletrodos foram envoltos em uma esponja umedecida com solução salina (NaCl 150mM).

Foi utilizado o sistema internacional EEG 10-20 para posicionamento dos eletrodos. O eletrodo foi posicionado sobre o couro cabeludo com o centro na região Cz com 4,5cm para cada lado da cabeça, e o outro eletrodo foi posicionado sobre a protuberância occipital. Os sujeitos receberam estímulos de 2mA durante 13 min (Figura 8)

A configuração do eletrodo ativo (9x4cm) foi desenvolvida com a ajuda do Professor Felipe Fregni (*Associate Professor of Physical Medicine & Rehabilitation e Associate Professor of Neurology Harvard Medical School*), através de comunicação pessoal, com o objetivo de estimular o córtex motor dos dois hemisférios cerebrais. O córtex motor foi escolhido como ponto de estimulação por acreditarmos que a chegada de estímulos excitatórios e inibitórios determina a quantidade de saída de informação do córtex motor (*output* motor) e, por conseguinte, de trabalho muscular. Assim, tentamos aumentar a facilitação intracortical possibilitando que os estímulos excitatórios pudessem sobrepor aos inibitórios, aumentando a quantidade de trabalho que pudesse ser realizado pela

musculatura envolvida no exercício. Dessa forma, aumentando a tolerância ao exercício.

Figura 8 – a) Esquema de montagem dos eletrodos durante a estimulação. B) Parâmetros de estimulação e um exemplo de como a corrente é aumentada em forma de rampa no início e diminuída ao final da ETCC.



A ETCC tem sido considerada uma técnica segura (NITSCHKE et al., 2008). Alguns efeitos podem ser reportados com seu uso. Os mais comuns são formigamento e coceira na área sob os eletrodos, sendo que náusea, insônia e dor de cabeça são efeitos reportados com menor frequência. Cabe destacar que esses efeitos também foram reportados no placebo (POREISZ et al., 2007). Assim, antes de qualquer estudo é importante que os indivíduos sejam informados sobre esses possíveis efeitos.

Outra precaução que deve ser tomada para fazer a aplicação da técnica mais segura é o uso de eletrodos cobertos por uma esponja embebida em uma solução salina com uma concentração de NaCl entre 40 e 150 nM diluída em

água deionizada ou Milli-Q. Esse procedimento é comum durante a aplicação da ETCC, protegendo a pele de um contato direto com o eletrodo, minimizando possíveis reações desagradáveis e deposição de substâncias eletroquímicas na pele (DUNDAS; THICKBROOM; MASTAGLIA, 2007; NITSCHKE et al., 2008).

A principal consideração sobre os cuidados de aplicação da técnica é o risco de aquecimento tecidual. Assim, é importante que a densidade total da corrente seja controlada. Um estudo recente com animais mostrou que os parâmetros de estimulação que têm sido utilizados (1 ou 2 mA com eletrodos de 25 ou 35cm²) são, pelo menos, duas ordens de magnitude menor do que a corrente que causaria qualquer lesão no cérebro (LIEBETANZ et al., 2009). Embora a ocorrência de lesões cerebrais seja menos provável usando os parâmetros de estimulação atuais, queimaduras na pele ainda são possíveis de ocorrer, especialmente se o sujeito tiver uma pequena lesão na pele, podendo criar uma via de baixa resistência concentrando corrente e, assim, podendo causar uma queimadura (FREGNI et al., 2005). Dessa forma, é importante verificar a pele do indivíduo antes da aplicação.

5.6 ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE (EMG)

Para a normalização da atividade eletromiográfica (EMG) durante o teste de tempo até a exaustão, foi realizado um teste de torque-velocidade (T-V teste) (ROUFFET; HAUTIER, 2008). Após o aquecimento da sessão experimental, o sujeito executou um *sprint* máximo com duração de 8 s. A carga imposta durante o teste foi de 7,5% da massa corporal de cada voluntário. Os participantes foram orientados a permanecerem sentados durante toda a realização do teste. A atividade EMG de cada músculo foi analisada entre o segundo e oitavo segundo do *sprint* e o maior pico de amplitude encontrado, expresso em RMS, foi utilizado como fator de normalização.

A atividade EMG foi medida continuamente durante o teste nas três sessões experimentais. Para a coleta dos dados, foi utilizado um eletromiógrafo de 8 canais, modelo TeleMyo 2400TG2 (NORAXON Inc., EUA). A frequência de amostragem para os registros eletromiográficos foi de 2000 Hz. O fator de rejeição do modo comum foi ≤ 95 dB.

Os músculos analisados foram os superficiais do quadríceps femoral (QF): vasto lateral (VL) e reto femoral (RF). As coletas foram realizadas de acordo

com a ISEK. Eletrodos ativos modelo TeleMyo 2400 (NORAXON Inc., EUA), com distância intereletrodos (centro a centro) de dois centímetros foram fixados depois da preparação do local com tricotomia e assepsia com álcool e curetagem para reduzir a impedância da pele. O eletrodo de referência foi posicionado sobre o olecrano.

A localização dos pontos anatômicos para colocação dos eletrodos nos músculos analisados obedeceu à padronização proposta pelo SENIAM. O músculo VL foi localizado no ponto a dois terços da distância entre a espinha ilíaca ântero-superior e a borda lateral da patela, e o músculo RF foi localizado no ponto a 1/2 crista ilíaca e borda superior da patela.

Para a análise dos sinais EMG dos músculos RF e VL, foram utilizados os valores médios em RMS (*root mean square*) (μV) e frequência mediana (FM) (Hz) a cada período de 5 segundos (CAMATA et al., 2009). A FM foi determinada pela Transformada de Fourier de Tempo Curto (STFT). Os dados foram processados através do ambiente de simulação matemática MatLab 7.0 (MathWorks®, South Natick, MA, EUA). Para a obtenção dos valores expressos em RMS e FM, os sinais EMG brutos foram submetidos à filtragem digital utilizando filtro passa-banda de 20 e 500 Hz.

5.7 MENSURAÇÃO DA PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO

Todos os indivíduos foram instruídos a auto-relatar o esforço percebido de acordo com a escala de 6-20 pontos de Borg, a cada minuto no teste de tempo até a exaustão nas diferentes condições experimentais.

5.8 ALTERAÇÃO PSICOLÓGICO-MOTIVACIONAL

Os voluntários responderam ao BRUMS imediatamente antes e após a sessão de teste experimental. O questionário é utilizado para a detecção de estado de humor, contendo 24 questões, estratificadas em seis domínios: confusão, raiva, depressão, fadiga, tensão e vigor. Os dados foram analisados pelos escores obtidos em cada domínio no período prévio à realização do teste experimental e também de forma normalizada: subtraindo a pontuação obtida no final do teste da pontuação obtida no questionário antes dos testes. Foi utilizada a versão brasileira validada do instrumento de BRUMS (ROHLFS, 2006).

5.9 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

A frequência cardíaca foi mensurada continuamente durante o teste *open-loop* nas diferentes condições experimentais por meio de cardiofrequencímetro modelo RS800 (POLAR®, OY, Finlândia) com registros batimento-a-batimento, medidos no intervalo R-R, descarregados em software (Polar Precision Performance, OY, Finlândia) para posterior análise. A análise da FC foi feita pela média de 5 s ao final de cada minuto de teste.

5.10 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

A normalidade dos dados foi verificada utilizando o teste de *Shapiro-Wilk*. A esfericidade foi analisada através do teste de *Mauchly*. Como todos os dados apresentaram normalidade e esfericidade, eles estão descritos por média e desvio padrão. Para a comparação do tempo até a exaustão no teste de carga constante e para os escores do questionário de BRUMS nas diferentes condições de estimulação, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas seguida de *post hoc* de *Bonferroni*. Para analisar as demais variáveis, foi utilizada ANOVA *two-way* para medidas repetidas. A significância adotada foi de $p < 0,05$. Os pacotes estatísticos utilizados foram o PASW Statistics 18.0 e o Statistica 8.0.

Em complemento aos testes de hipótese nula, foi aplicada a inferência prática baseada em magnitudes (BATTERHAM; HOPKINS, 2006). Foi analisada a chance das magnitudes das alterações percentuais, obtidas através da transformação logarítmica, encontradas pela aplicação da ETCC anódica ou catódica, terem efeito positivo, trivial ou negativo comparado com as magnitudes das alterações percentuais encontradas para o grupo ETCC placebo. A probabilidade dos efeitos encontrados foi analisada da seguinte forma: <1% quase certamente positivo/inconclusivo/negativo; 1-5% muito improvavelmente positivo/inconclusivo/negativo; 5-25% improvavelmente positivo/inconclusivo/negativo; 25-75% possivelmente positivo/inconclusivo/negativo; 75-95% provavelmente positivo/inconclusivo/negativo; 95-99% muito provavelmente positivo/inconclusivo/negativo e >99% quase certamente positivo/irrelevante/negativo. Se os valores negativos e positivos apresentassem resultados > 10%, a inferência foi considerada inconclusiva.

Para essas análises, foram utilizadas as planilhas (HOPKINS, 2006) disponibilizadas em <http://www.sportsci.org/resource/stats/index.html>.

Também foi calculado o tamanho do efeito (Cohen *d*) (THALHEIMER; COOK, 2002) para o desempenho no tempo até a exaustão e interpretado usando as recomendações sugeridas por Will G. Hopkins como segue: < 0,2 Trivial; 0,2 - <0,6 pequeno; 0,6 - <1,2 Moderado; 1,2 – <2,0 grande; 2,0 - <4,0 muito grande; 4,0 quase perfeito (<http://www.sportsci.org/resource/stats>) .

6 RESULTADOS

Os sujeitos suportaram um tempo maior em exercício quando receberam estimulação anódica comparado a estimulação catódica ($p = 0,020$; Cohen $d = 0,47$ *pequeno*) e placebo [$p = 0,008$; Cohen $d = 0,77$ *moderado*] figura 1]. No entanto, quando comparando a condição estimulação catódica com placebo, não houve diferença significativa ($p = 0,496$; Cohen $d = 0,29$ *pequeno*) entre condições (Figura 9). A análise qualitativa também demonstrou uma maior magnitude de alteração no teste realizado quando os indivíduos receberam estimulação anódica em comparação com as outras condições (figura 10).

Figura 9 – Tempo até a exaustão nas diferentes condições experimentais. * Diferença estatisticamente significativa comparada a condição placebo, † diferença estatisticamente significativa comparada a condição catódica.

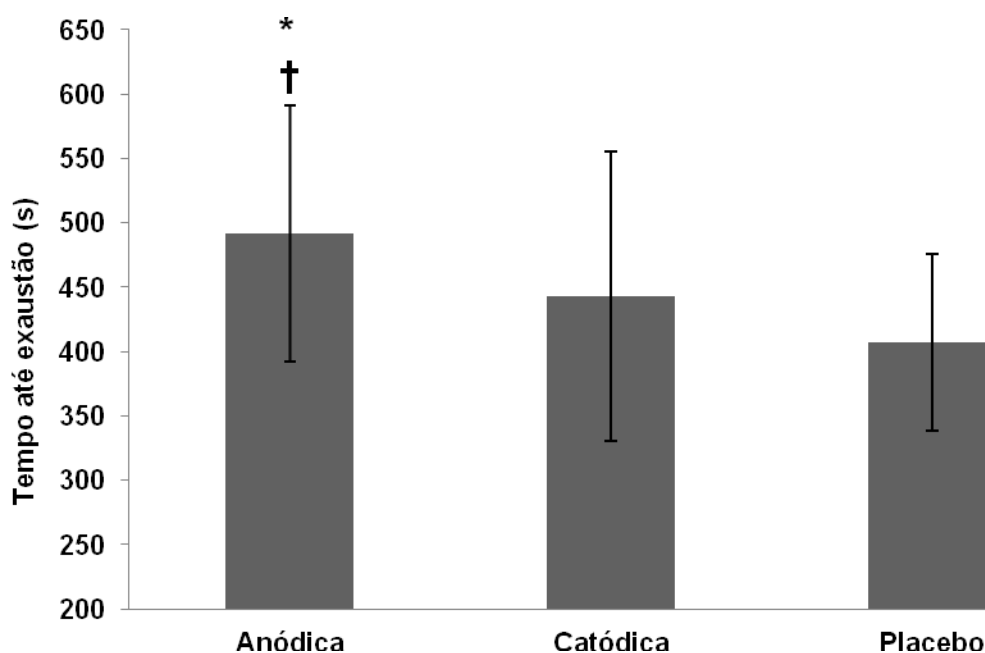
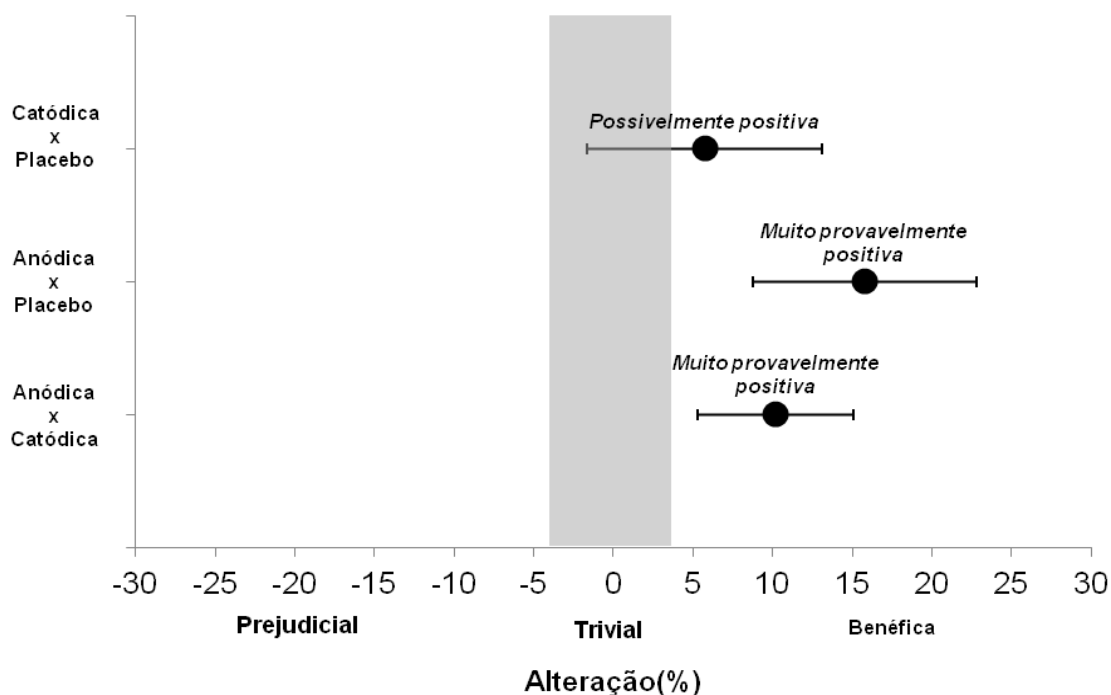


Figura 10 – Alteração percentual entre as diferentes condições de estimulação. As inferências qualitativas foram: Catódica x Placebo= 68 benéfica/ 31 trivial/ 02 prejudicial; Anódica x Placebo= 99 benéfica/ 01 trivial/ 00 prejudicial e Anódica x Catódica= 96,1 benéfica/ 3,8 trivial/ 0,03 prejudicial.



Os dados de PSE (figura 11A) e FC (figura 11B) não apresentaram diferenças entre as três condições de estimulação ($p > 0,05$). No entanto, como esperado a ANOVA revelou apenas efeito principal do tempo para ambas as variáveis ($p < 0,001$).

A figura 13 mostra os dados do estado de humor. Não houve diferença significativa e nenhum dos domínios do questionário de BRUMS, quando respondido logo após a estimulação e antes de iniciar o exercício: raiva ($F=1,14$; $p=0,344$), confusão ($F=0,28$; $p=0,755$), depressão ($F=0,55$; $p=0,585$), fadiga ($F=1,98$; $p=0,169$), tensão ($F=1,46$; $p=0,261$), vigor ($F=0,34$; $p=0,735$). Quando analisado o delta de variação do estado de humor, também não foram encontradas diferenças significantes, independente do domínio analisado: raiva ($F=1,55$; $p=0,242$), confusão ($F=0,82$; $p=0,458$), depressão ($F=2,8$; $p=0,09$), fadiga ($F=0,60$; $p=0,561$), tensão ($F=0,17$; $p=0,840$), vigor ($F=1,24$; $p=0,315$).

Figura 11 – (A) Comportamento da percepção subjetiva de esforço (PSE) e (B) da frequência cardíaca (FC) ao longo do teste de tempo até a exustão nas três condições experimentais.

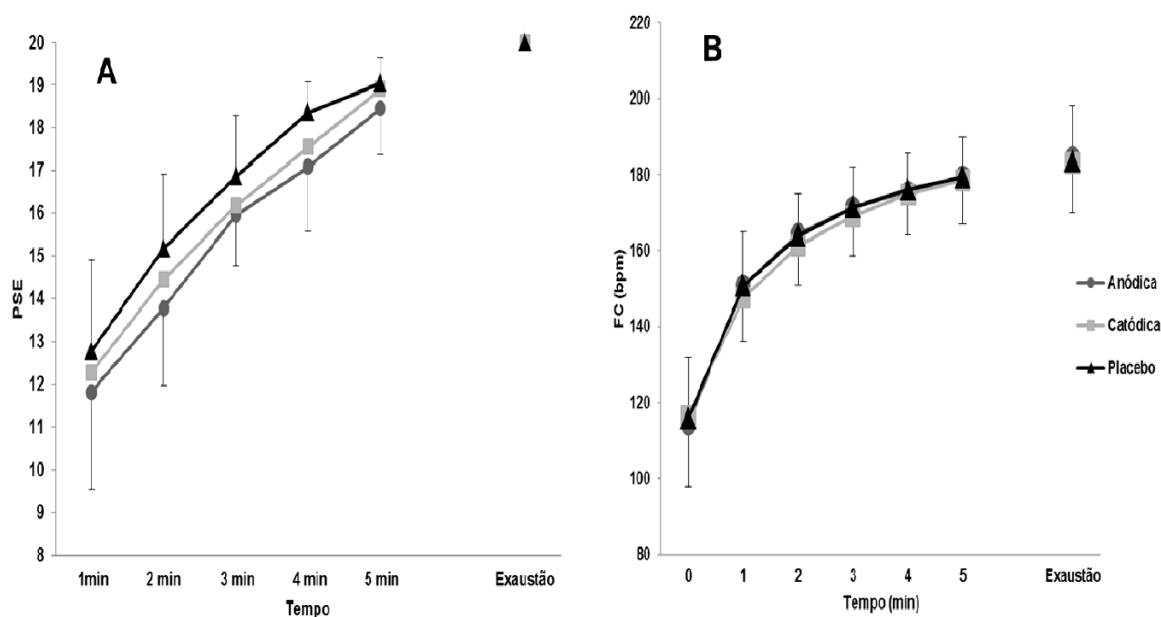
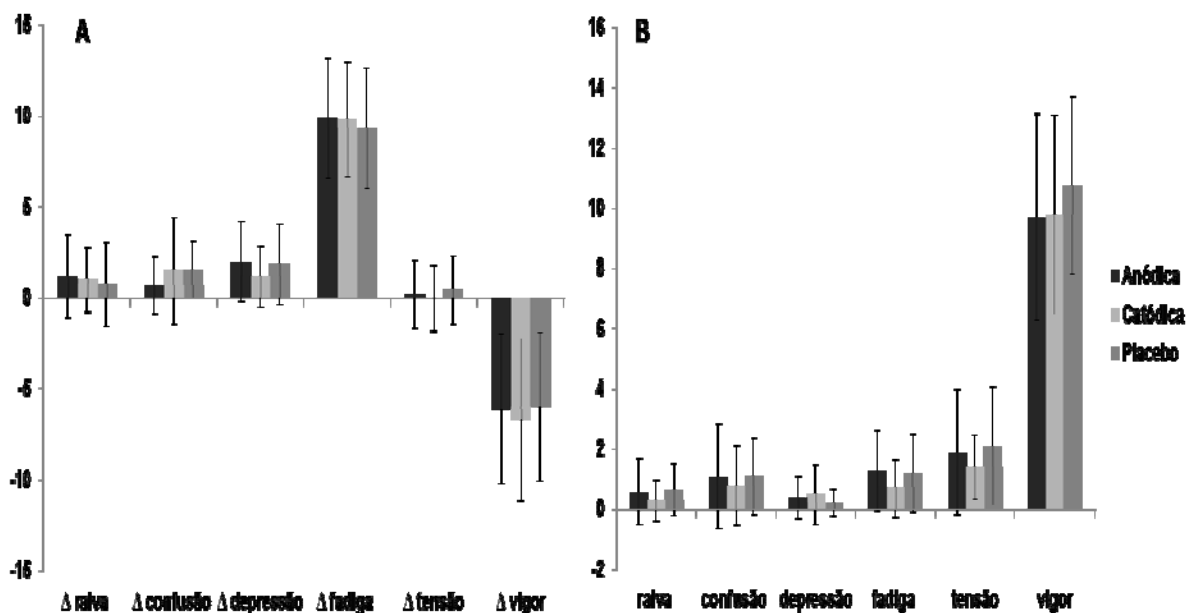
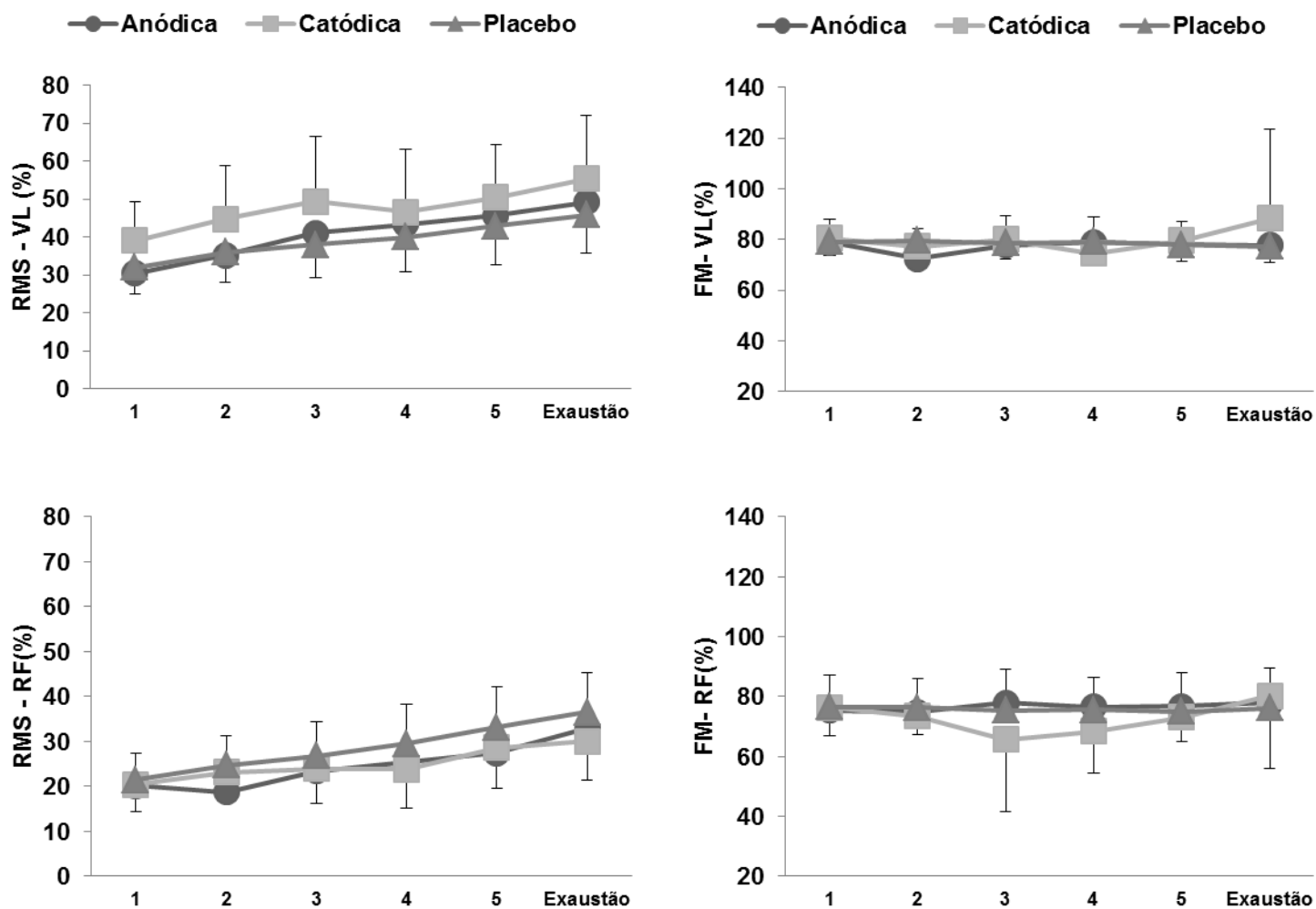


Figura 12 – Estado de humor apresentado como valor de delta (A) e o escore antes de realizar o exercício (B).



A potência pico atingida no T-V teste não foi diferente entre as condições (anódica = 836 ± 207 W; catódica = 864 ± 294 W; placebo = 840 ± 246 W, $F = 0,215$; $p = 0,809$). A EMG também não apresentou diferença entre as condições ao longo do tempo de teste (Figura 13).

Figura13 – Eletromiografia ao longo do teste de tempo até a exaustão normalizada pelos valores atingidos no T-V teste. No domínio do tempo, os dados estão apresentados como raiz quadrada média (RMS) e, no domínio da frequência, como frequência mediana (FM), para os músculos vasto lateral (VL) e reto femoral (RF).



7 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da ETCC sobre o desempenho físico e fatores relacionados à fadiga e à tolerância ao exercício. O principal achado deste estudo foi que a ETCC anódica aumentou a tolerância ao exercício em teste de carga constante independente de alterações em variáveis fisiológicas (FC, EMG) como era nossa hipótese inicial. No entanto, diferente do que esperávamos, as variáveis perceptuais (PSE, BRUMS) também não apresentaram qualquer diferença entre as condições experimentais.

O aumento na tolerância ao exercício, com aplicação da corrente anódica, já foi demonstrado anteriormente para exercício isométrico do membro superior. Cogiamanian et al. (2007) mostraram que estimulação anódica (1,5 mA), aplicada durante 10 min após um teste de fadiga, aumentou a tolerância a um exercício realizado subsequente à estimulação, e sem alteração na EMG. No entanto, a aplicação da corrente catódica não afetou o desempenho. Esses achados estão de acordo com os encontrados neste estudo. Apesar dos achados de ambos os estudos serem semelhantes, vale ressaltar que o tempo e configuração dos eletrodos durante a aplicação da ETCC foram diferentes, e esses parâmetros podem afetar as respostas de alteração na excitabilidade cortical induzidas pela ETCC (NITSCHKE et al., 2008; NITSCHKE; PAULUS, 2000). A montagem dos eletrodos escolhida para o presente estudo foi com o intuito de modular a excitabilidade do córtex motor em ambos os hemisférios, pois o protocolo de exercício escolhido aqui envolveu uma grande massa muscular em ambas as pernas. O eletrodo utilizado para fechar a corrente não foi posicionado no Fp2 ou Fp3, como é padrão na maioria dos estudos para evitar possíveis alterações em regiões pré-frontais do córtex cerebral, que estão relacionadas à percepção de esforço (GIBSON et al., 2003).

O teste de carga constante a 80% da potência pico, atingida em um teste incremental prévio utilizado aqui, foi escolhido por apresentar boa sensibilidade quando o objetivo é avaliar fatores alterando o desempenho em exercícios de *endurance* e permitindo analisar as respostas fisiológicas de maneira controlada (AMANN; HOPKINS; MARCORA, 2008). Realmente, como pode ser visto nos resultados, as respostas da FC (figura 11) e EMG (figura 13) se comportaram de maneira similar ao longo das três sessões experimentais, enquanto a tolerância ao exercício foi maior na condição ETCC anódica.

Diferentemente do presente estudo, que foi no ciclismo e aumentando o tempo de tolerância ao exercício, alguns autores demonstraram que ETCC pode melhorar o desempenho em outras tarefas aumentando a força muscular. Tanaka et al. (2009) submeteram sujeitos saudáveis a uma tarefa para medir a força de pinça nos dedos do pé. Verificaram que a ETCC anódica pode aumentar a força durante e após 30 minutos de estimulação (TANAKA et al., 2009). De maneira similar aos nossos achados, a estimulação catódica não causou qualquer alteração no desempenho. Mais recentemente, em outro estudo realizado com pacientes que sofreram AVE, Tanaka et al. (2011) encontraram uma melhora na força de extensão de joelho da perna parética durante a aplicação da ETCC anódica, porém após 30 minutos nenhuma diferença foi encontrada (TANAKA et al., 2011).

Diferente do que esperávamos na hipótese inicial, que a PSE apresentaria uma taxa de aumento menor na condição ETCC anódica, não houve diferença significativa entre as condições. É provável que o ponto que utilizamos para estimulação (Cz) não consiga interferir nas respostas perceptuais. A PSE tem sido relacionada com atividade no córtex insular, córtex cingulado anterior, tálamo e opérculo frontal (ST CLAIR GIBSON et al., 2003). Apesar de atualmente ter sido demonstrado que o aumento na PSE está relacionado com o aumento no comando motor central medido através de eletroencefalografia no Cz (MORREE; KLEIN; MARCORA, 2012), essa relação deve ser vista cautela, pois estudos usando hipnose, em que os indivíduos eram instruídos a imaginar que estavam fazendo exercício, demonstraram que a PSE se elevava independente de qualquer comando motor (WILLIAMSON et al., 2001; WILLIAMSON et al., 2002).

Além disso, um estudo, que utilizou estimulação direta em pacientes submetidos à cirurgia, demonstrou que, quando o estímulo elétrico foi dado sobre regiões parietais do córtex cerebral, os indivíduos acreditavam que estavam realizando movimento. Porém, nenhuma atividade EMG e movimento foram observados. No entanto, quando o estímulo foi dado em regiões pré-motoras do córtex ocasionou movimento na boca e no membro contralateral e os pacientes negavam que eles tinham se movimentado (DESMURGET et al., 2009). Esses dados sugerem que não é necessário o comando motor para a formação da percepção de movimento e provavelmente da PSE.

A EMG e a FC não apresentaram diferença entre as três condições experimentais. Esse comportamento já era esperado, em testes de tempo até a exaustão como o utilizado neste estudo, as variáveis fisiológicas são bem controladas (AMANN; HOPKINS; MARCORA, 2008), pois a carga se mantém constante ao longo do teste e a mesma carga é utilizada nas diferentes condições experimentais. Nossos dados estão de acordo com os resultados encontrados por Marcora et al. (2009), em que os indivíduos foram submetidos à fadiga mental antes de um teste de tempo até a exaustão. Apesar da tolerância ao exercício ter sido menor após a fadiga mental, o comportamento das variáveis fisiológicas não apresentaram diferença quando comparado ao da condição controle.

Os mecanismos responsáveis pela maior tolerância ao exercício proporcionada pela ETCC anódica são especulativos. É possível que o aumento na facilitação intracortical (REIDLER; ZAGHI; FREGNI, 2010) faça com que o indivíduo suporte mais tempo em exercício, pois foi demonstrado que a facilitação intracortical correlacionou com o trabalho total em exercício de flexão de cotovelo na barra (TERGAU et al., 2000). Um sistema de facilitação para o córtex motor durante exercício até a exaustão tem sido proposto (TANAKA; WATANABE, 2011; TAYLOR; GANDEVIA, 2008). Tanaka e Watanabe (2011) propuseram um circuito neural através do qual esta via facilitatória pode atuar. A proposta foi a seguinte: primeiro, o *input* sensorial do sistema periférico para o córtex motor primário diminui o *output* motor (fadiga supraespinal), e uma via neural que interliga a medula espinhal, tálamo, córtex somatosensorial secundário, córtex insular medial, córtex cingulado posterior, córtex cingulado anterior, área pré-motora, área motora suplementar e córtex motor primário constitui o sistema de inibição. Segundo, um sistema de facilitação, aumenta o *output* motor do córtex motor primário, a fim de superar a fadiga supraespinal que está em curso. Um circuito neural reentrante que interliga o sistema límbico, gânglios da base, tálamo, córtex órbito-frontal, córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, área pré-motora, área motora suplementar e córtex motor primário, constitui o sistema de facilitação e uma entrada de motivação para este sistema de facilitação aumentar. Assim, o *output* motor (saída de informação do córtex motor para as vias corticoespinhais e, conseqüentemente, motoneurônio) do córtex motor primário é primariamente regulado a partir do equilíbrio entre a inibição e sistemas de facilitação.

Dessa forma, quando estimulamos o córtex motor através do Cz, é possível que o sistema facilitatório tenha se sobreposto ao inibitórios por um tempo maior, aumentando a tolerância ao exercício de nossos sujeitos. Vale ressaltar que essa discussão do mecanismo responsável pelo melhor desempenho é apenas especulativa e foi apresentada para instigar o desenvolvimento de estudos futuros.

Apesar de estarmos de acordo que o equilíbrio entre a chegada de informação inibitória e excitatória no córtex motor primário determina a quantidade de *output* motor e, conseqüentemente, o final do exercício, acreditamos que o circuito inibitório proposto deve ser visto com alguma cautela. Por exemplo, o córtex insular foi proposto como uma das estruturas do círculo inibitório (TANAKA; WATANABE, 2011). No entanto, a atividade dessa estrutura é aumentada ao enxaguar a boca com uma bebida carboidratada (CHAMBERS; BRIDGE; JONES, 2009) e tem sido demonstrado que o enxague bucal com bebida carboidratada aumenta o desempenho motor e a excitabilidade do córtex motor primário (GANT; STINEAR; BYBLOW, 2010). Resultados de estudos realizados com pacientes em recuperação de AVE também demonstraram que o córtex insular é mais ativado durante uma tarefa motora com a mão em recuperação comparado a indivíduos saudáveis (WEILLER et al., 1992; WILLER et al., 1993), sugerindo que o córtex insular pode ser uma possível rota de ativação para o córtex motor (BORTOLOTTI et al., 2011).

Novos estudos deverão ser realizados buscando reforçar os resultados apresentados, como testar se a ETCC pode alterar o desempenho em exercícios em que é possível fazer uma estratégia de *spacing* tal como o *time trial*, e usar a ETCC como uma técnica de recuperação entre sessões de exercícios. Além disso, testar se a ETCC pode ser utilizada como uma ferramenta para ajudar a recuperar atletas com sinais e sintomas de *overreaching* não funcional e *overtraining*. Essa ferramenta pode não se aplicar apenas em atividades cíclicas, mas também em tarefas que necessitem de uma alta aquisição e retenção de novas habilidades motores, bem como em esportes que exijam alta precisão, por exemplo, tiro e arco e flecha.

Em que pese os resultados obtidos, nosso estudo, ainda assim, apresenta algumas limitações: alguns de nossos sujeitos não tinham familiaridade com o protocolo de teste utilizado, além disso, não sabemos se nosso protocolo de estimulação induziu as mesmas alterações que são encontradas com a montagem

usual dos eletrodos nos estudos com ETCC. Nosso protocolo de exercício adiciona pouca informação para a aplicação prática dos nossos resultados.

8 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que a ETCC anódica é capaz de aumentar a tolerância ao exercício em um teste a 80% da potência pico no ciclismo. Esse aumento no desempenho foi observado sem alteração em variáveis fisiológicas como FC e EMG, e perceptuais como a PSE ao longo do teste. Além disso, o perfil de humor não foi alterado com a ETCC anódica antes e após o teste em relação a ETCC catódica e placebo.

Esses resultados se confirmados em protocolos de contra relógio serão importantes tanto para a utilização prática, visando à melhora no desempenho esportivo, quanto para a ETCC ser utilizada em futuros estudos como uma ferramenta, buscando entender melhor os mecanismos neurofisiológicos associados à tolerância ao exercício.

9 REFERÊNCIAS

ABBISS, C. R.; LAURSEN, P. B. Models to explain fatigue during prolonged endurance cycling. **Sports Medicine**, v. 35, n. 10, p.865-898, 2005.

AMANN, M.; HOPKINS, W. G.; MARCORA, S. M. Similar sensitivity of time to exhaustion and time-trial time to changes in endurance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 3, p. 574, 2008.

ARDOLINO, G. et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. **Journal of Physiology**, v. 568, n. Pt 2, p. 653-663, Oct 15. 2005.

ARMSTRONG, L. E.; VANHEEST, J. L. The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology. **Sports Medicine**, v. 32, n. 3, p. 185-209, 2002.

BARRY, B. K.; ENOKA, R. M. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. **Integrative and comparative biology**, v. 47, n. 4, p. 465-473, 2007.

BATTERHAM, A. M.; HOPKINS, W. G. Making meaningful inferences about magnitudes. 2006.

BOGGIO, P. S. **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor**. 2006. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

BOGGIO, P. S. et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. **Neurosci Lett**, v. 404, n. 1-2, p. 232-236, Aug 14. 2006a.

BOGGIO, P. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 249, n. 1, p. 31-38, nov 1. 2006b.

BOGGIO, P. S. et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. **The International Journal Neuropsychopharmacol**, v. 11, n. 2, p. 249-254, mar. 2008.

BOKSEM, M. A. S.; TOPS, M. Mental fatigue: costs and benefits. **Brain research reviews**, v.59, n.1, p.125-139, 2008.

BORTOLOTTI, H. et al. Enxágue bucal com carboidrato: recurso ergogênico capaz de otimizar o desempenho físico. **Revista Brasileira Cineantropom Desempenho Humano**, v. 13, n. 2, p. 158-161, 2011.

BRASIL-NETO, J. P. et al. Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. **Experimental brain research**, v. 93, n. 1, p. 181-184, 1993.

BRASIL-NETO, J. P.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. **Muscle & nerve**, v. 17, n. 7, p. 713-719, 1994.

CAMATA, T. et al. Association between the electromyographic fatigue threshold and ventilatory threshold. **Electromyography and clinical neurophysiology**, v. 49, n. 6-7, p. 305-310, 2009.

CHAMBERS, E.; BRIDGE, M.; JONES, D. Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 8, p. 1779-1794, 2009.

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

DATTA, A.; BIKSON, M.; FREGNI, F. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: High-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. **Neuroimage**, v. 52, n. 4, p. 1268-1278, 2010.

DESMURGET, M. et al. Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. **Science**, v. 324, n. 5928, p. 811-813, 2009.

DI LAZZARO, V. et al. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. **Experimental brain research**, v. 149, n. 4, p. 535-538, 2003.

DUNDAS, J. E.; THICKBROOM, G. W.; MASTAGLIA, F. L. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 5, p. 1166-1170, may. 2007.

DYMOND, A.; COGER, R.; SERAFETINIDES, E. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. **Biological Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 101, 1975.

EDGLEY, S. A.; WINTER, A. P. Different effects of fatiguing exercise on corticospinal and transcallosal excitability in human hand area motor cortex. **Experimental Brain Research**, v. 159, n. 4, p. 530-536, dec. 2004.

ENOKA, R. The neuromechanical basis of human movement: Champaign, IL: **Human Kinetics** 2002.

ENOKA, R. M.; GANDEVIA, S. C. Neural Changes Associated with Training. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 4, p. 1009 - 1010, oct. 1. 2006.

FITTS, R. Cellular mechanisms of muscle fatigue. **Physiological reviews**, v. 74, n. 1, p. 49-94, 1994.

FREGNI, F. et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. **Neuroreport**, v. 16, n. 14, p. 1551, 2005.

FREGNI, F.; FREEDMAN, S.; PASCUAL-LEONE, A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 2, p. 188-191, feb. 2007.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 3, n. 7, p. 383-393, jul. 2007.

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, apr 29. 2010.

GANDEVIA, S. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. **Physiological reviews**, v. 81, n. 4, p. 1725-1789, 2001.

GANDEVIA, S. et al. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. **The Journal of physiology**, v. 490, n. Pt 2, p. 529-536, 1996.

GANDEVIA, S. et al. Impaired response of human motoneurons to corticospinal stimulation after voluntary exercise. **The Journal of physiology**, v. 521, n. 3, p. 749, 1999.

GANT, N.; STINEAR, C. M.; BYBLOW, W. D. Carbohydrate in the mouth immediately facilitates motor output. **Experimental Brain Research**, v. 1350, p. 151-158, 2010.

GIBSON, A. S. C. et al. The conscious perception of the sensation of fatigue. **Sports Medicine**, v. 33, n. 3, p. 167-176, 2003.

GIESEBRECHT, S. et al. Facilitation and inhibition of tibialis anterior responses to corticospinal stimulation after maximal voluntary contractions. **Journal Neurophysiology**, v. 103, n. 3, p. 1350-1356, Mar.

GIESEBRECHT, S. et al. Facilitation and inhibition of tibialis anterior responses to corticospinal stimulation after maximal voluntary contractions. **Journal of Neurophysiology**, v. 103, n. 3, p. 1350-1356, 2010.

HOLLGE, J. et al. Central fatigue in sports and daily exercises. A magnetic stimulation study. **International Journal of Sports Medicine**, v. 18, n. 8, p. 614-617, 1997.

HOPKINS, W. G. Spreadsheets for analysis of controlled trials with adjustment for a predictor. **Sportscience**. xx 2006.

HUMMEL, F. et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. **Brain**, v. 128, n. Pt 3, p. 490-499, mar. 2005.

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, sep. 2007.

JO, J. M. et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. **American Journal Physical Medicine Rehabilitation**, v. 88, n. 5, p. 404-409, may. 2009.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**: McGraw-Hill New York, v. 4. 2000

KAYSER, B. Exercise starts and ends in the brain. **European Journal of applied physiology**, v. 90, n. 3, p. 411-419, 2003.

LANG, N. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. **Experimental Brain Research**, v. 156, n. 4, p. 439-443, jun. 2004.

LANG, N. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **European Journal Neuroscience**, v. 22, n. 2, p. 495-504, jul. 2005.

LIEBETANZ, D. et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 6, p. 1161-1167, jun. 2009.

LIEBETANZ, D. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. Pt 10, p. 2238-2247, oct. 2002.

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.

MARCORA, S. M.; STAIANO, W. The limit to exercise tolerance in humans: mind over muscle? **European Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 4, p. 763-770, 2010.

MARCORA, S. M.; STAIANO, W.; MANNING, V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 3, p. 857-864, 2009.

MERTON, P. Voluntary strength and fatigue. **The Journal of physiology**, v. 123, n. 3, p. 553-564, 1954.

MIRANDA, P. C.; LOMAREV, M.; HALLETT, M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 7, p. 1623-1629, jul. 2006.

MORREE, H. M.; KLEIN, C.; MARCORA, S. M. Perception of effort reflects central motor command during movement execution. **Psychophysiology**, 2012.

MOSSO, A. **Fatigue**. London: Swan Sonnenschein. 1906

MURPHY, D. N.; BOGGIO, P.; FREGNI, F. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. **Curr Opin Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 306-311, may. 2009.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206-223, 2008.

NITSCHKE, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **Journal Physiology**, v. 553, n. Pt 1, p. 293-301, nov 15. 2003a.

NITSCHKE, M. A. et al. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. **Cereb Cortex**, v. 14, n. 11, p. 1240-1245, nov. 2004a.

NITSCHKE, M. A. et al. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 8, p. 1573-1578, aug. 2004b.

NITSCHKE, M. A. et al. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. **Biol Psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 503-508, sep 1. 2009.

NITSCHKE, M. A. et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. **European Journal Neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 1651-1657, mar. 2006.

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, 2003b.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal Physiology**, v. 527 Pt 3, p. 633-639, sep 15. 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, nov 27. 2001a.

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, 2001b.

NITSCHKE, M. A. et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 15, n. 4, p. 619-626, 2003c.

PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). **Supplements to Clinical Neurophysiology**, v. 56, p. 249-254, 2003.

POREISZ, C. et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. **Brain Research Bulletin**, v. 72, n. 4-6, p. 208-214, may 30. 2007.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**, v. 9, n. 10, p. 2257, 1998.

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. **Journal Neurophysiology**, v. 28, p. 166-185, jan. 1965.

REIDLER, J.; ZAGHI, S.; FREGNI, F. Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. **Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications**, p. 319, 2010.

REIS, J. et al. Consensus: "Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". **Brain Stimulat**, v. 1, n. 4, p. 363-369, oct. 2008.

ROELANDS, B.; MEEUSEN, R. Alterations in central fatigue by pharmacological manipulations of neurotransmitters in normal and high ambient temperature. **Sports Medicine**, v. 40, n. 3, p. 229-246, 2010.

ROHLFS, I. C. P. M. **Validação do teste BRUMS para avaliação de humor em atletas e não atletas brasileiros**. 2006. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado de Santa Catarina, Santa Catarina, 2006.

ROSS, E. Z. et al. Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man. **Experimental physiology**, v. 92, n. 2, p. 417-426, 2007.

ROUFFET, D. M.; HAUTIER, C. A. EMG normalization to study muscle activation in cycling. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 18, n. 5, p. 866-878, 2008.

SIDHU, S. K.; BENTLEY, D. J.; CARROLL, T. J. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. **Journal Applied Physiology**, v. 106, n. 2, p. 556-565, feb. 2009a.

SIDHU, S. K.; BENTLEY, D. J.; CARROLL, T. J. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 2, p. 556-565, 2009b.

SQUIRE, L. R. **Fundamental Neuroscience**: Academic Pr, v.1. 2003

STAGG, C. J. et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. **Journal Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202-5206, apr 22. 2009.

STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37-53, feb. 2011.

TANAKA, M.; WATANABE, Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2011.

TANAKA, S. et al. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 196, n. 3, p. 459-465, jul. 2009.

TANAKA, S. et al. Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 25, n. 6, p. 565-569, jul-aug. 2011.

TAYLOR, J. et al. **Central fatigue During Prolonged Weak Voluntary Contractions**, 2003. 58 p.

TAYLOR, J. L. et al. Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 305, 2000.

TAYLOR, J. L. et al. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. **The Journal of physiology**, v. 490, n. Pt 2, p. 519-528, 1996a.

TAYLOR, J. L. et al. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. **Journal Physiology**, v. 490 (Pt 2), p. 519-528, jan 15. 1996b.

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, 2008.

TAYLOR, J. L.; TODD, G.; GANDEVIA, S. C. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, n. 4, p. 400-405, 2006.

TERGAU, F. et al. Motor cortex fatigue in sports measured by transcranial magnetic double stimulation. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. 11, p. 1942, 2000.

THALHEIMER, W.; COOK, S. How to calculate effect sizes from published research: A simplified methodology. **Retrieved June**, v. 13, p. 2006, 2002.

WAGNER, T. et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. **Neuroimage**, v. 35, n. 3, p. 1113-1124, apr 15. 2007.

WEILLER, C. et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. **Annals of Neurology**, v. 31, n. 5, p. 463-472, 1992.

WILLER, C. et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infraction. **Annals of Neurology**, v. 33, n. 2, p. 181-189, 1993.

WILLIAMSON, J. et al. Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 4, p. 1392-1399, 2001.

_____. Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 3, p. 1317-1324, 2002.

ANEXOS

ANEXO A

Termo de consentimento livre e esclarecido

“INFLUÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE A TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa **Influência da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre a tolerância ao exercício**, a ser realizada na UEL. O objetivo da pesquisa é **investigar os efeitos da ETCC sobre o desempenho físico e mecanismos associados à tolerância ao exercício**.

A sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: Previamente ao experimento, você será instruído sobre a necessidade de abstinência a qualquer atividade física vigorosa e ingestão de substâncias cafeinadas ou alcoólicas nas 24 horas precedentes às sessões de teste, para evitar possíveis interferências. Realizará os testes sempre no mesmo período do dia (± 1 h), visando evitar interferências circadianas.

Todos os voluntários realizarão quatro sessões de teste em ciclo simulador consistindo em um teste incremental máximo e três testes a 80% da carga máxima (W_{max}) até a exaustão voluntária, separadas por pelo menos três dias entre uma e outra, onde serão submetidos à estimulação por corrente contínua: ETCC anódica, ETCC catódica e ETCC Sham (controle) sem a utilização de estimulação. Antes do início dos testes de W_{max} , serão posicionados os eletrodos para a ETCC sobre o couro cabeludo e a estimulação terá a duração de 10 minutos. Após a estimulação, os voluntários irão realizar 10 min de aquecimento e, então, iniciarão o teste.

Também antes do início dos testes de W_{max} , serão colocados os eletrodos nos músculos superficiais do quadríceps para obtenção da atividade muscular durante o exercício que será analisado por eletromiográfico. Durante as três condições de teste, será avaliada a atividade muscular dos músculos superficiais do quadríceps, utilizando o sinal eletromiográfico, o estado de humor através de questionário, medição da frequência cardíaca através de cardiofrequencímetro e medidas da percepção de esforço auto-relatada a cada quilômetro percorrido.

Gostaríamos de esclarecer que nenhuma das técnicas ou métodos utilizados no presente estudo expõe o sujeito a algum tipo de risco ou ainda a constrangimento durante o experimento. Vale ressaltar que sua participação é totalmente voluntária, podendo você recusar-se a participar ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Os dados gravados serão armazenados em um computador para análise futura. Os dados serão apresentados como média do grupo e a identidade dos indivíduos sempre será preservada.

Como benefícios dos achados do presente estudo, esperamos entender melhor se alterações na atividade de regiões corticais específicas podem determinar o desempenho em esportes e, dessa forma, elaborar estratégias para melhora do desempenho esportivo baseado em estímulos em regiões cerebrais.

Informamos que o senhor não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar: **Leandro Ricardo Altimari, fone: 9153-9183, endereço: rua Raul Juliato 825, Jardim Itatiaia, email: altimari@uel.br**, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 33712490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada, entregue a você.

Londrina, ___ de _____ de 2012

Leandro Ricardo Altimari

RG: 5357934-5

--

_____, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

Obs: Caso o participante da pesquisa seja menor de idade, deve ser incluído o campo para assinatura do menor e do responsável.

ANEXO B

Questionário de alteração no estado de humor (BRUMS).



Projeto de Pesquisa:
EFEITO DA ETCC SOBRE TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO ()



Condição experimental

Nome: _____ DATA: ____ / ____ / _____

A Escala de Humor de Brunel (BRUMS)

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.

Escala:

0 = nada 1 = um pouco 2 = moderadamente
 3 = bastante 4 = extremamente

1. Apavorado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Animado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Confuso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Deprimido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Desanimado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Irritado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Inseguro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sonolento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Zangado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ansioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Preocupado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Com disposição	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Infeliz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Desorientado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Com raiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Com energia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Mal-humorado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Alerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Indeciso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>