



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE NUTRIÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

MESTRADO EM NUTRIÇÃO HUMANA

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
ASSOCIADA À PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VARIABILIDADE
DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E SENSações DE APETITE EM OBESOS**

RAFAEL AYRES MONTENEGRO

MACEIÓ

2011

RAFAEL AYRES MONTENEGRO

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
ASSOCIADA À PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VARIABILIDADE
DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E SENSações DE APETITE EM OBESOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação *Stricto Sensu* em Nutrição
Humana da Faculdade de Nutrição da
Universidade Federal de Alagoas como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Nutrição Humana.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano

MACEIÓ

2011



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO

**“EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO
SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
SENSAÇÕES DE APETITE EM OBESOS”**

por

Rafael Ayres Montenegro

A Banca Examinadora, reunida aos 12 dias do mês de agosto do ano de 2011, considera o candidato **APROVADO**.

Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti
Instituto de Educação Física e Desporto
Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(Examinador)

Prof. Dr. Gustavo Gomes de Araújo
Departamento de Educação Física – Centro de Educação
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Dedicado a toda minha família e principalmente aos meus mestres, Deus e meus pais Prof Dr Eduardo Montenegro e Prof Dra Patrícia Montenegro. Foram vocês que me mostraram e continuam me colocando pelo caminho certo, o caminho do bem.

Vocês sempre serão as pessoas que me espelharei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano, por me orientar tanto academicamente quanto moralmente, fazendo-me dar constante atenção e valorização ao caráter das pessoas com quem me relaciono, sempre partindo da premissa que podemos alcançar qualquer lugar que almejamos sem precisar passar por cima de ninguém. Amizade, profissionalismo e ética, sempre! Muito Obrigado mesmo.

Ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti, pela grande oportunidade de estagiar no Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU), enorme auxílio na minha carreira acadêmica. Ensinos, amizades, dinâmica de grupo, ética e respeito ao próximo. Não tem preço que pague este estágio. Muito Obrigado!

Ao Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva, pela compreensão e disponibilidade durante todo este processo acadêmico. Muito Obrigado!

Aos amigos, colegas e estagiários do LABSAU, em especial: Felipe Amorim da Cunha, Jonas Lírio Gurgel, Flávia Porto e Robert Pascal Gerbauld, pelo companheirismo e ajuda na coleta de dados, nos projetos de pesquisa e nos finais de semana. Valeu mesmo, sem vocês esta tarefa seria muito mais difícil.

A Todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e conclusão desta etapa de minha carreira acadêmica.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

Montenegro, R.A. Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua associado à prática de exercício sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações de apetite em obesos [Dissertação de Mestrado]. Maceió: Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição; 2011.

Estudos recentes sugerem que a técnica de estimulação elétrica transcraniana (ETCC) pode reduzir a vontade subjetiva de comer e desejo pelo alimento, mostrando-se uma possível ferramenta terapêutica no combate à obesidade. O exercício físico suscita efeitos positivos sobre a manutenção e perda do peso corporal total, balanço energético, regulação do apetite e neuroplasticidade, oxigenação e vascularização cerebral. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito da ETCC, associada à prática de exercício físico, sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sensações subjetivas do apetite em humanos obesos. Participaram do estudo nove indivíduos de ambos os sexos. Os sujeitos foram submetidos a duas etapas de procedimentos experimentais. A primeira consistiu na realização de um teste cardiopulmonar máximo no cicloergômetro com protocolo do tipo rampa, a fim de determinar sua capacidade cardiorrespiratória (VO_{2MAX} ; FC_{MAX} ; $Carga_{MAX}$). Na segunda etapa, os sujeitos realizaram duas sessões não consecutivas de testes, em que inicialmente permaneceram sentados por 10min, receberam ETCC anódica ou placebo (2mA por 20min), em ordem randomizada e, logo após, executaram sessões isocalóricas (~200kcal) a 70% VO_{2MAX} . Em seguida, permaneceram em recuperação sentados em repouso por 30 minutos. Em todo o protocolo, escalas visuais analógicas para avaliação das sensações subjetivas de apetite, bem como a VFC, foram registradas. Os resultados mostraram que, para os escores médios das sensações de saciedade na condição de ETCC anódica, houve diminuição significativa entre os momentos 30'PÓS EXERCÍCIO vs. todos os momentos analisados ($P<0.05$). Houve aumento da sensação de

fome, em ambas condições de ETCC, entre os momentos 30'PÓS EXERCÍCIO vs. PÓS EXERCÍCIO. No entanto, houve diminuição do desejo pelo alimento após a ETCC anódica (PRÉ ETCC vs. PÓS ETCC; $p=0.04$), mas não quando os indivíduos receberam ETCC placebo. Quando se associou a ETCC com o exercício, uma diminuição ainda maior foi evidenciada (PRÉ ETCC vs. PÓS EXERCÍCIO; $p=0.05$). Quanto à VFC, a variável *low frequency* (LF_{LOG}) demonstrou, em todos os momentos e condições analisados, semelhança em seu comportamento. Por outro lado, as variáveis *high frequency* (HF_{LOG}) e balanço simpátovagal (LF/HF_{LOG}), apresentaram aumento e diminuição significativas, respectivamente, entre as condições analisadas (placebo e anódica) após a realização da sessão de exercício. Um maior HF e menor LF/HF foram mantidos até o trigésimo minuto de recuperação. Portanto, pode-se concluir que a aplicação da ETCC anódica associada à prática de exercício físico não foi capaz de modificar as respostas hedônicas de fome e saciedade. Porém, a ETCC foi capaz de diminuir o desejo pelo alimento, o que foi potencializado pela associação com o exercício físico. Por outro lado, a ETCC foi capaz de alterar o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco, propiciando uma maior modulação da atividade parassimpática e diminuição no balanço simpátovagal durante todo o período de recuperação após exercício aeróbio.

Palavras Chave: ETCC; Regulação central do apetite; VFC; Reativação parassimpática; Exercício físico.

ABSTRACT

Montenegro, R.A. Effect of transcranial direct current stimulation associated with exercise training on heart rate variability and appetite sensations in obese [Dissertation]. Maceió: Federal University of Alagoas, Faculty of Nutrition; 2011.

Recent studies suggest that the technique of cortical stimulation (tDCS) can reduce the subjective desire to eat and craving for food, being a potential therapeutic tool in fighting obesity. The exercises has sparked a positive effect on the maintenance and loss of total body weight, energy balance, appetite regulation and neuroplasticity, oxygenation and cerebral vasculature. Thus, the purpose of this study was to investigate the effect of tDCS associated with exercise on heart rate variability and subjective appetite sensations in obese humans. The study included nine individuals of both genders. The subjects underwent two rounds of experimental procedures. The first step consisted in performing a maximal cardiopulmonary test on a cycle ergometer with a ramp protocol in order to characterize the sample on the cardiorespiratory capacity (VO₂max; HRmax; Wattsmax). In the second stage, the subjects performed two nonconsecutive sessions, where they remained seated for 10 minutes, they received sham or anodal tDCS (2mA for 20min), in random order, performed sessions isocaloric (~ 200 kcal) to 70% VO₂MAX and remained seated resting for 30 minutes. Throughout the protocol, visual analogue scales to assess subjective feelings of appetite as well as the variability of heart rate were recorded. The results showed that the mean scores for the sensations of satiety in the anodal tDCS condition, decreased significantly between 30'PÓS EXERCISE vs. all other moments examined (P <0.05). There was an increased sense of hunger, in both tDCS conditions, between the moments 30'POST-EXERCISE vs. POST-EXERCISE. However, decreased desire to eat after anodal tDCS (BASELINE vs. AFTER tDCS; p= 0.04) but not when subjects received sham tDCS. When the tDCS was associated with exercise, a further decrease was observed (BASELINE vs. POST-EXERCISE, p = 0.05). As for HRV, the low frequency variable (LFLOG) showed, at all times and conditions tested, the similarity in their behavior. On the other hand, the high frequency variables (HFLOG) simpatovagal and balance (LF/HFLOG) showed significant increase and decrease, respectively, among the analyzed

conditions (sham and anodic) after the completion of the exercise session. A higher HF and lower LF / HF were held to thirty minutes of recovery. Therefore, it can be concluded that the application of anodal tDCS associated with physical exercise was not able to modify the hedonic responses of hunger and satiety. However, the tDCS was able to decrease the desire to eat, which was potentiated by association with exercise. On the other hand, the tDCS was able to change the behavior of the cardiac autonomic nervous system, providing greater modulation of parasympathetic activity and decrease in simpatovagal balance throughout the recovery period after aerobic exercise.

Key Words: tDCS; Central appetite regulation; HRV; Parasympathetic Reactivation; Physical exercise.

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE TABELAS.....	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIII
INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Problematização	16
1.2 Problema.....	20
1.3 Hipótese	20
1.4 Justificativa	20
OBJETIVOS	22
1.5.1 Objetivo Geral.....	22
1.5.2 Objetivos Específicos.....	22
REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 Obesidade: Aspectos epidemiológicos e centrais.....	25
Regulação Central do Apetite: Fome, Saciedade, Tamanho da Refeição e Frequência Alimentar	27
Controle do Apetite e Exercício Físico	32
Estimulação Elétrica Transcraniana.....	36
Influência da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento de distúrbios alimentares.....	38
METODOLOGIA	41

3.1 Desenho Experimental	42
3.2 Amostragem	43
3.4 Medidas Antropométricas	44
3.4.1 Massa Corporal.....	44
3.4.2 Estatura.....	45
Aspectos Nutricionais.....	45
Avaliação das Sensações Subjetivas do Apetite.....	46
3.6 Teste Ergoespirométrico Máximo	47
3.7 Intervenção Física	48
3.8 Registro da Variabilidade e Frequência Cardíaca.....	49
3.9 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC).....	49
3.9 Análises Estatísticas	52
RESULTADOS	54
DISCUSSÃO	61
CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS.....	72
ANEXOS	83
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Modelo demonstrativo da relação entre nível de atividade física (PAL), massa corporal e ingestão alimentar

Figura 2 Fluxograma com o delineamento experimental

Figura 3 Circuito elétrico básico do equipamento de ETCC

Figura 4 Desenho esquemático da localização e montagem dos eletrodos (Sistema 10-20 EEG) objetivando estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral

Figura 5 Sujeito com eletrodos sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL)

Figura 6 Valores médios dos escores subjetivos para fome e saciedade após ETCC (anódica ou placebo) e testes aeróbios isocalóricos (n=9)

Figura 7 Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em todo protocolo experimental, LF_{LOG} , HF_{LOG} e LF/HF_{LOG} entre as condições placebo (sham) e anódica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características etárias, antropométricas e cardiorrespiratórias dos voluntários.

Tabela 2: Média (E.P.M) do desejo pelo alimento nos momentos pré-ETCC e após tratamento (Pós-ETCC; Pós-Exercício e 30min Pós-Exercício) para cada condição (ETCC placebo e anódica).

LISTA DE ABREVIATURAS

(ETCC). Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

(ETM). Estimulação Magnética Transcraniana

(EMTr). Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva

(fMRI). Ressonância Magnética por Imagem funcional

(SNA). Sistema Nervoso Autônômico

(SNS). Sistema Nervoso Simpático

(CPFDL). Córtex Pré-frontal Dorsolateral

(IC). Córtex Insular

(VFC). Variabilidade da Frequência Cardíaca

(LF). *Low Frequency*

(HF). *High Frequency*

(LF/HF). Razão entre *Low Frequency* e *High Frequency*

(VO_{2MAX}). Consumo Máximo de Oxigênio

(FC_{MAX}). Frequência Cardíaca Máxima

(IMC). Índice de Massa Corporal

(PAL). Nível de Atividade Física

(EVA). Escala Visual Analógica

(EVAC). Escala Visual Analógica Computadorizada

(IAPS). *International Affective Picture System*

INTRODUÇÃO

1.1 Problematização

A obesidade, definida como excesso de gordura corporal (1), é um dos principais fatores de risco cardiovascular para portadores de síndrome metabólica, sendo atualmente um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo (2). No Brasil, de acordo com dados do IBGE (3), cerca de 38,6 milhões de pessoas (40,6% da população adulta) têm peso corporal acima do recomendado; destes, cerca de 10,5 milhões são classificados como obesos.

A obesidade humana está associada com a prevalência de várias doenças, por exemplo: hipertensão, aterosclerose coronariana, hipertrofia miocárdica e aumento de morbidades e mortalidade cardiovasculares (4). Sendo assim, o processo de regulação da ingestão alimentar tanto de sujeitos normoponderais quanto de obesos, tem suscitado curiosidade da comunidade científica, em busca da compreensão dos componentes tanto homeostáticos quanto hedônicos, responsáveis pela sensação de prazer e atração pelo alimento (5). Estes componentes controlam sinais de fome e saciedade em vias periféricas e centrais. Basicamente, os sinais aferentes, advindos da periferia, fornecem informação sobre o estado nutricional corporal ao sistema nervoso central. Este último media e integra os sinais de fome e saciedade e após isto, formula uma resposta fisiológica que regula o comportamento alimentar do indivíduo (6).

Vários estudos (7, 8), utilizando como amostra sujeitos obesos, têm demonstrado a relação entre diminuição expressiva da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), aumento da atividade do nervo simpático, alteração do metabolismo hormonal e estimulação gástrica, tendo efeito sobre a ingestão alimentar e distensão estomacal. Na mesma direção, alguns estudos, utilizando a técnica de imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) demonstram que após o consumo de alimentos líquidos até a saciedade,

indivíduos obesos exibiram diminuição do fluxo sanguíneo na região do hipocampo comparado a indivíduos magros (9). Em decorrência do exposto, tem-se especulado que o córtex pré-frontal e a região hipocampal, para além de desempenharem importante papel nos processos de memória e aprendizagem, estão intimamente relacionados à regulação da ingestão alimentar, controle da alimentação e regulação do apetite (10-14).

Com base no exposto, vários estudos foram realizados, fornecendo informações sobre a área cerebral responsável pela decodificação de sinais neuro-hormonais, sensíveis à leptina, grelina, insulina e colecistocinina relacionados à ingestão alimentar (12, 15). Sendo assim, Davidson *et al.* (15) sugerem que o hipocampo é sensível a sinais envolvidos na regulação energética e que estes sinais são responsáveis por alterações na atividade hipocampal que, por sua vez, são facilitadores dos processos de memória e aprendizagem. Informações fornecidas pelos sinais de saciedade podem ser transmitidas através de redes neurais a partir do intestino para o hipocampo e do hipocampo para circuitos do prosencéfalo envolvidos na regulação da energia. No entanto, as respostas hipocampais à esses sinais parecem estar alteradas em pessoas que possuem histórico de obesidade.

Além disso, alguns estudos verificaram uma relação recíproca da ingestão alimentar e controle autonômico cardíaco (16, 17). Esta hipótese é sustentada pela formação de um sistema de *feedback* gerado pelo sistema nervoso simpático e o processo de ingestão alimentar, no qual o primeiro interfere na formação da sensação de saciedade e no controle da termorregulação. Os receptores adrenérgicos β_3 estão envolvidos periféricamente, ao tempo que os receptores adrenérgicos β_2 estão envolvidos em nível central. Neste sentido, especula-se que uma alta atividade simpática estaria intimamente ligada a uma alta concentração de leptina, adipocitocina responsável pela sensação de saciedade. Em estado pós-prandial, o predomínio da atividade vagal resulta numa redução da ingestão alimentar.

Portanto, um comportamento hiperfágico é resultado de baixa modulação simpática e baixa concentração de leptina. Como consequência disto, em virtude da ausência de outros mecanismos compensatórios, o acúmulo excessivo de gordura é inevitável, favorecendo o aumento nos níveis de obesidade (18, 19).

Estudos clínicos, utilizando neuroimagem, revelam o envolvimento da distribuição das redes bihemisféricas e corticosubcorticiais na tomada de decisão em situações ambíguas e no comportamento do apetite (20-23). O córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) é uma parte desta rede (24, 25).

A partir destas informações, técnicas alternativas de modulação neuronal foram utilizadas com intuito de alterar a sensação do apetite, em uma tentativa de modificar os hábitos alimentares. A estimulação transcraniana magnética repetitiva (ETMr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) são exemplos destas técnicas, visto que, quando aplicadas ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou direito, com intensidades de 10Hz e 2mA respectivamente, podem reduzir a subjetiva vontade de comer e desejo pelo alimento, mostrando-se uma possível ferramenta terapêutica no combate à obesidade (26, 27).

Para além de ações voltadas a alterações e controle da ingestão de alimentos em sujeitos obesos, outro aspecto importante no tocante a contribuição para o gerenciamento do balanço energético negativo, é a prática regular de exercício físico, visto que este benefício está atrelado à mudanças do estilo de vida sedentário (28).

Neste sentido, vários estudos se preocuparam em verificar o efeito do exercício físico sobre a manutenção e perda do peso corporal total, obtendo resultados positivos tanto para melhorias no balanço energético (29, 30) quanto para o sistema de regulação do apetite (28, 31, 32). Porém, existem correntes que acreditam que o exercício físico

promove um gasto energético negativo acompanhado por um aumento, contrabalanceado, da ingestão alimentar, além de aumentar a sensação de fome no estado de jejum (33-36). Sendo assim, pesquisas adicionais devem ser estimuladas a fim de demonstrar o efeito agudo e crônico de sessões de exercício físico sobre a sensação de apetite e controle alimentar.

O exercício físico é responsável pela melhoria e manutenção da plasticidade cerebral, melhorando a oxigenação e vascularização cerebral, processo este denominado de neurogênese. Uma das regiões mais beneficiadas por este aumento de ramificações ou conexões neuronais produzidas após a prática regular de exercício físico é o hipocampo (região central responsável pelo controle do apetite, aprendizado e memória) que está intimamente interligado ao córtex pré-frontal (37). Parece que o exercício físico promove melhorias no processo de neuroplasticidade, otimizando as transmissões sinápticas, fazendo com que o cérebro esteja mais bem preparado para codificar informações importantes fornecidas pela periferia corporal e ambiente externo (38) a respeito do estado nutricional do corpo. Pesquisas experimentais apontam o exercício físico como responsável por regular ou melhorar a sensibilidade aos neuropeptídeos relacionados à sensação de saciedade (i.e PYY e leptina), que estão localizados no núcleo arqueado de segunda ordem do hipotálamo, e supostamente, ratos obesos possuem resistência a esses tipos de peptídeos por vias ainda não muito investigadas (39).

Com isso, existe a necessidade do melhor entendimento dos componentes hedônicos e fisiológicos do apetite de sujeitos obesos, quando alterações são feitas no seu dispêndio energético diário total (40). Portanto, o presente estudo pretende responder a uma lacuna existente na literatura, analisando o efeito da estimulação transcraniana por

corrente contínua (ETCC), associada à prática de exercício físico, sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas do apetite em humanos obesos.

1.2 Problema

Qual o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, associada ao efeito agudo do exercício físico, sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas do apetite em humanos obesos?

1.3 Hipótese

A presente pesquisa adianta que, por hipótese, a ETCC anódica associada à prática de exercício físico, aumentará a variabilidade da frequência cardíaca após exercício e diminuirá as sensações subjetivas de fome e desejo pelo alimento ao tempo que aumentará a sensação de saciedade de humanos obesos em comparação a ETCC placebo.

1.4 Justificativa

A obesidade é um problema de saúde pública mundial que envolve fatores sociais, psicológicos e socioeconômicos em indivíduos de todas as idades e grupos étnicos. De acordo com a WHO (1), estima-se que existam mais de um bilhão de adultos com altos índices de gordura corporal e que, dentre estes, 300 milhões são obesos.

De acordo com o exposto, muitas pesquisas foram desenvolvidas com o objetivo de disponibilizar mecanismos ou intervenções capazes de atenuar ou resolver os efeitos nocivos decorrentes do descontrole da ingestão alimentar e, conseqüentemente, da obesidade. Com isso, desenvolveu-se uma técnica invasiva de estimulação cortical, que se encontra em fase de aprimoramento. A técnica caracteriza-se por implantar eletrodos, por meios cirúrgicos, dentro do córtex de humanos obesos, mais especificamente no hipotálamo, região cerebral responsável pela decodificação de sinais que controlam o

apetite. Descargas elétricas são controladas por um aparato eletrônico denominado marca-passo, que, por sua vez, é ligado a um cateter conectado aos eletrodos. Estes eletrodos transferem a corrente elétrica disponibilizada pelo marca-passo, descarregando-a na área hipotalâmica e estimulando a produção de dopamina, um neurotransmissor que produz sensações de saciedade e prazer. Com isso, objetiva-se a manipulação do controle das sensações do apetite com supressão da ingestão alimentar.

Além da técnica supracitada, outras técnicas como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), fazem uso dos mesmos princípios advindos da área da neuromodulação. Esta área, mas especificamente, da neurologia clínica, já é bastante divulgada e utilizada com portadores de distúrbios neurológicos como o mal de Parkinson, Alzheimer, epilepsias e depressão crônica (41-47). Além disso, a EMT e a ETCC são técnicas neuromoduladoras não invasivas, indolores e bastante eficazes.

Portanto, a presente pesquisa pretende colaborar trazendo ao meio científico resultados referentes a uma nova técnica não invasiva de estimulação cortical ou neuromodulação, visando também a manipulação ou modulação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e das sensações do apetite de humanos obesos. Além disso, examinar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), associada à prática de exercício, sobre a VFC e sensações subjetivas de apetite em obesos constitui problema de pesquisa ainda não explorado.

Com isso, é grande a possibilidade de surgimento de informações pertinentes ainda não documentadas, no que tange aos efeitos da modulação da excitabilidade cortical e sistema nervoso autonômico cardíaco. Podem, ainda, ser reveladas associações que poderão

contribuir com a atenuação do consumo alimentar, o que tem importância evidente em programas de emagrecimento e reeducação alimentar.

OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo Geral

Examinar o efeito da ETCC associada ao efeito agudo do exercício físico, sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas de apetite em obesos.

1.5.2 Objetivos Específicos

Para se alcançar o objetivo geral proposto, declaramos os seguintes objetivos específicos:

- Verificar o comportamento das sensações subjetivas de apetite nos momentos pré e após aplicação da ETCC anódica em situação de repouso;
- Verificar o comportamento das sensações subjetivas de apetite nos momentos pré e após aplicação da ETCC placebo (ou sham) em situação de repouso;
- Verificar os efeitos da aplicação da ETCC anódica e sessões agudas isocalóricas de exercício físico aeróbio sobre as sensações subjetivas de apetite, acompanhadas ao longo de 30 minutos de recuperação;
- Verificar os efeitos da aplicação da ETCC placebo (ou sham) e sessões agudas isocalóricas de exercício físico aeróbio sobre as sensações subjetivas de apetite, acompanhadas ao longo de 30 minutos de recuperação;

- Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca nos momentos pré e após aplicação da ETCC anódica em situação de repouso;
- Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca nos momentos pré e após aplicação da ETCC placebo (ou sham) em situação de repouso;
- Verificar os efeitos da aplicação da ETCC anódica e sessões agudas isocalóricas de exercício físico aeróbio sobre a variabilidade da frequência cardíaca, acompanhada ao longo de 30 minutos de recuperação;
- Verificar os efeitos da aplicação da ETCC placebo (ou sham) e sessões agudas isocalóricas de exercício físico aeróbio sobre a variabilidade da frequência cardíaca, acompanhada ao longo de 30 minutos de recuperação;

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade: Aspectos epidemiológicos e centrais

A obesidade é considerada uma síndrome mundial envolvendo fatores sociais, psicológicos e socioeconômicos em indivíduos de todas as idades e grupos (48). O contínuo aumento nas taxas de incidência de pessoas com excesso de peso nas últimas décadas fez com que a obesidade atingisse proporções epidêmicas, ao ponto de a Organização Mundial de Saúde (1) considerar a obesidade uma epidemia global. Tal fato deve-se à grande associação existente entre o excesso de gordura corporal e o aumento de morbimortalidades, como por exemplo, desenvolvimento de doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes do tipo II, doença pulmonar obstrutiva, osteoartrite e infarto agudo do miocárdio (4).

Nos Estados Unidos, 64% dos norte-americanos adultos podem ser considerados obesos ou com sobrepeso, o que implica gastos da ordem de 99 bilhões de dólares anualmente (49). Além disso, no mundo, estima-se que existam 300 milhões de obesos e um bilhão de pessoas com sobrepeso (50).

No Brasil, esta mesma tendência tem se verificado através do aumento dos casos de obesidade, onde, em 2002, 10,6 milhões de pessoas eram classificadas como obesas (3). Em 2008, de acordo com a mais recente pesquisa realizada pelo IBGE, 33,5% das crianças de 5 a 9 anos estavam acima do peso, sendo que 16,6% do total de meninos eram obesos e 11,8% das meninas estavam com sobrepeso. Em adolescentes de 10 a 19 anos, o aumento de peso foi linear desde 1975. Para os meninos, esse índice passou de 3,7% para 21,7%, o que representa um aumento de seis vezes. Já entre as meninas da mesma idade, as estatísticas triplicam, e passaram de 7,6% para 19%. Em adultos jovens de 20 aos 24 anos, que são caracterizados com estaturas medianas de 173cm e peso de 69,4kg para homens e 161cm e 57,8kg para as mulheres, o sobrepeso no sexo masculino saltou de 18,5% em

1974-1975 para 50,1% em 2008-2009. No sexo feminino, o aumento foi menor: de 28,7% para 48%. A pesquisa aponta, ainda, que 14,8% da população brasileira apresenta obesidade e apenas 2,7% tem déficit de peso. A obesidade é mais prevalente entre as mulheres de 20 anos ou mais (16,9%) do que entre os homens (12,5%). Além disso, foi constatado que o excesso de peso está mais presente nas grandes cidades do que na área rural, e a região Sudeste se destacou com maior percentual de crianças com excesso de peso. Neste sentido, notou-se que, além da alimentação ruim e falta de informação sobre as conseqüências da obesidade, a violência e falta de planejamento urbano contribuem bastante para o aumento do sobrepeso, diminuindo a prática de exercícios físicos e o tempo de lazer de toda a população, tornando-a mais sedentária (51).

Por causa desta alta prevalência de excesso de peso corporal na população mundial, muitas investigações foram conduzidas levando em consideração aspectos como o balanço energético e peso corporal deste público. O balanço energético é determinado pela ingestão de macronutrientes, gasto energético e termogênese dos alimentos. Assim, o balanço energético positivo, em longo prazo, resulta em ganho de massa corporal na forma de gordura, enquanto que o balanço energético negativo resulta em perda de peso corporal (52).

Porém, cientistas comprovaram que, além do cuidado com o balanço energético positivo, outros fatores comprometem o quadro patológico de pessoas com obesidade, fazendo com que o mesmo não se reverta. Entre estes fatores podem ser listados: a sociedade e/ou cultura, ambiente, limitada disponibilidade de alimentos naturais, palatabilidade dos alimentos industrializados, composição dos nutrientes, entre outros (53-55).

Em nível cerebral, indivíduos que apresentam obesidade têm, em suas particularidades, uma atividade anormal do hipocampo em resposta aos sinais de

saciedade, comprometendo, assim, toda a regulação e controle da ingestão alimentar. Este padrão de atividade neuronal persiste em indivíduos que já foram obesos, fazendo com que as pessoas corram altos riscos em relação ao ganho de peso excessivo (9). Além disso, anormalidades metabólicas e hemodinâmicas são encontradas em indivíduos com excesso de peso corporal (56). Isso é atribuído a um descontrole no sistema nervoso central, mais especificamente, do ramo simpático que parece ser mais ativado em indivíduos obesos do que magros (57-59). Porém, há controvérsias na literatura, que estudos sustentem a existência de uma diminuição da atividade simpática em obesos (60, 61). Young e Macdonald (60) realizaram extensa revisão de 40 estudos com humanos, conduzidos antes de 1991, na tentativa de clarificar se a obesidade estava associada à elevada ou reduzida atividade do sistema nervoso simpático (SNS). As publicações apoiaram ambas hipóteses, bem como a possibilidade de não haver diferença na atividade do SNS entre indivíduos normoponderais e obesos (62). Entretanto, os autores evidenciam várias limitações entre os estudos revisados, principalmente na fragilidade do método utilizado para avaliação da atividade simpática. Por outro lado, tem-se observado, em humanos obesos, uma relação inversamente proporcional entre a VFC e mortalidade por doenças cardiovasculares, seja, uma diminuição da VFC, que pode ser gerada tanto pela diminuição da atividade parassimpática, quanto pelo aumento da atividade simpática, resultando numa alta taxa de mortalidade (63, 64).

Regulação Central do Apetite: Fome, Saciedade, Tamanho da Refeição e Frequência Alimentar

A necessidade de esclarecer os mecanismos fisiológicos envolvidos no complexo sistema patológico da obesidade, tem estimulado investigações a respeito da regulação em nível central do apetite de humanos e animais (39, 65, 66)

Fatores envolvidos no controle do apetite geram distúrbios que acometem a homeostase energética, sendo controlados por dois conjuntos de sinais, quais sejam: I) um conjunto de sinais surge a partir dos estoques dos tecidos, especialmente o tecido adiposo, e reflete o que é freqüentemente referido como sinalização em longo prazo ou, um termo alternativo, sinalização tônica (67). Este mecanismo é responsável pela regulação de todo o balanço energético e massa corporal de gordura, ao longo de dias ou até semanas (68). Os sinais químicos provenientes deste processo incluem a leptina, insulina e certas adipocinas (amilina, visfatina e adiponectina). Em animais, altas concentrações destes hormônios, principalmente a leptina (adipocitocina responsável pela produção da sensação de saciedade), diminuem a ingestão alimentar e estimulam o dispêndio energético (69, 70). Em contraste, indivíduos obesos, geralmente, possuem altas concentrações de leptina e insulina, o que sugere uma possível resistência dos organismos de obesos aos efeitos destes hormônios, fazendo com que o efeito de supressão na ingestão alimentar não ocorra (71).

A partir de recentes especulações demonstrando que baixas concentrações de leptina e insulina podem tanto aumentar a ingestão alimentar quanto suprimir o dispêndio energético (72, 73), Hagobian e Braun (68), sugerem que exista uma relação entre as concentrações de leptina/insulina e ingestão alimentar, assemelhando-se ao “U invertido”, em que tanto baixas quanto muito altas concentrações estimulariam a ingestão alimentar. Porém, níveis moderados circulantes destes hormônios, teriam efeito supressor.

Já, o segundo conjunto de sinais, denominados “sinais episódicos”, surgem largamente do trato gastrointestinal e são gerados periodicamente em ritmos sincronizados, a partir do ato de se alimentar (65). Os componentes químicos envolvidos neste processo incluem a colecistocinina, peptídeo ligado ao glucagon (GLP-1), oxintomodulina, grelina, peptídeo YY (PYY), mais especificamente o PYY₃₋₃₆ e, possivelmente, outros peptídeos liberados por células localizadas ao redor do trato gastrointestinal (74). A grelina acilada é

considerada o mais importante componente de estimulação da ingestão energética, tanto em homens quanto em animais (75-77). Porém o PYY₃₋₃₆ vem ganhando atenção, pois ao infundi-lo, periféricamente, notaram-se supressões na ingestão alimentar tanto de animais (78) quanto em humanos (79). Em suma, toda esta gama de sinais regula o início e o término da alimentação, conseqüentemente, também regula a frequência e tamanho da refeição (68).

A integração dos sinais tônicos e episódicos gera informações ao cérebro quanto ao estado dinâmico atual dos estoques de energia e os fluxos oscilatórios de nutrientes derivados da alimentação. Estes últimos são detectados pela sinalização episódica. Essa integração é instanciada em um conjunto de vias e receptores neurais, que se estendem pelo núcleo do trato solitário e área postrema do mesencéfalo, através de um discreto núcleo hipotalâmico no prosencéfalo basal (6).

Os sinais episódicos surgem e desaparecem em harmonia com o padrão alimentar. Um grande grupo destes peptídeos fornece sinais responsáveis pela sensação de saciação, que se constitui no ato do término da refeição, e saciedade, que se caracteriza pela ação de inibição do ato de se alimentar após a refeição (65). Em adição, muitos comportamentos alimentares distinguíveis são controlados por várias regiões cerebrais e sistemas neuroquímicos que impactam sobre aspectos da alimentação, incluindo o início, quantidade e frequência da ingestão alimentar.

Os fatores que contribuem para o início da ingestão alimentar são considerados não homeostáticos, pois não se constituem em um processo dependente do déficit energético. Porém, ainda não estão claramente definidos na literatura, os mecanismos fisiológicos atrelados à sinalização em cascata, circuitos neuronais e neuroquímicos que mediam suas influências biológicas sobre o processo de alimentação (80).

Em contraste, os fundamentos fisiológicos dos fatores que controlam o término da refeição, assim como os fatores que controlam a quantidade de alimento ingerido durante a refeição, têm sido mais extensamente estudados. De acordo com Smith (81), existem duas categorias de sinais (diretos e indiretos) que contribuem para o controle da quantidade de alimentos ingeridos.

Os sinais diretos são aqueles fornecidos pelo canal alimentar em resposta ao contato do alimento ingerido ou sua digestão. Esta mesma categoria de sinais diretos é denominada por Grill (80) como “sinais de saciação”, que são definidos por sinais sensoriais gerados pela interação do alimento ingerido com o trato gastrointestinal e incluem distensão estomacal e hormônios liberados pelo intestino em resposta ao transporte de nutrientes (82).

Além dos sinais diretos, a quantidade de alimento ingerido em uma refeição é influenciada por outros tipos de sinais, incluindo sinais metabólicos ou disponibilidade de energia, tais como os níveis circulatórios de nutrientes, por exemplo, os níveis de glicose, ácidos graxos livres e aminoácidos. Já, os sinais originados pela adiposidade (como a leptina) ou fornecidos pela temperatura ambiente, entre outros, interferem no controle da quantidade de alimentos ingeridos em uma refeição (81, 83, 84).

Os sinais indiretos são definidos por inter-relações entre os mecanismos gerados pelos sinais diretos e os mecanismos neurais, construindo assim, os sinais de saciação. Portanto, o impacto inibitório na ingestão alimentar é considerado como decorrente de sinais indiretos.

A fome e a saciedade são sentimentos que são governados por muitos processos e moléculas em que o cérebro, mais especificamente o hipotálamo, exerce um importante papel (85). De fato, o sentimento de fome leva a um aumento de ingestão alimentar e, como consequência disto, o sentimento de saciedade deve ser gerado. Porém, a influência

destas sensações, fome e saciedade, sobre a quantidade e frequência de refeições está intimamente relacionada ao fator hereditariedade (86, 87).

Sabendo que todos estes processos de formação das sensações de fome e saciedade são controlados através de hormônios, peptídeos e neurônios, de Krom et al. (88) acreditam que existe uma suscetibilidade genética para o controle da ingestão alimentar nos genes que codificam os mesmos hormônios, peptídeos e neurônios envolvidos na formação destas sensações. Porém, o conhecimento da genética sobre os aspectos do comportamento alimentar, ainda é muito limitado. Muitos dos estudos que analisaram os genes envolvidos nas sensações de fome e saciedade, não se preocuparam em aprofundar as investigações em relação às suas influências genéticas na formação destas sensações e sim, objetivaram analisar os resultados finais de distúrbios relacionados à fome e saciedade, tais como a obesidade, diabetes do tipo II e composição corporal (88).

Em suma, vários estudos desenvolvidos com o intuito do melhor entendimento dos mecanismos, reações fisiológicas e hedônicas que envolvem o controle central do apetite, ainda não conseguiram, por completo, definir a totalidade de variáveis intervenientes que estão inter-relacionadas neste processo da alimentação.

Sabe-se que este processo é regulado por ações integradas de vários *feedbacks* e outros sinais internos e externos que, finalmente, controlam a quantidade de alimento ingerido e a frequência de cada refeição (83). Além disso, é sugerido que, em nível central, o hipocampo seja uma importante região envolvida no processo de regulação energética, possuindo receptores, especialmente no núcleo arqueado, responsáveis pela detecção de vários neurohormônios com funções de sinalização da fome, saciedade e sinais de adiposidade (12, 15, 89). Soma-se a isso a responsabilidade pelas funções de aprendizagem e memória, que, de acordo com vários autores, teriam papel importante no controle da alimentação e comportamento alimentar (10-15).

Todavia, alocado no tronco encefálico, o núcleo do trato solitário (NTS) vem sendo destacado por ser um nodo crucial que recebe *inputs* diretos dos receptores gustativos e de muitos sinais de saciedade, geralmente advindos do contato direto dos nutrientes com o *tracto* gastrointestinal. Com isso, hipóteses vêm sendo aventadas com o intuito de responder onde e como informações, fornecidas pelo tronco encefálico e hipotálamo, estão integradas no controle da ingestão alimentar, particularmente no término da refeição e sensação de saciedade (83). Por exemplo, evidências recentes sugerem que uma parte desta integração teria lugar nos neurônios do NTS, que recebem não somente informações do intestino, mas informações através do sistema melanocortinérgico e outras projeções do hipotálamo (80).

Controle do Apetite e Exercício Físico

Os benefícios da prática de atividade física ou engajamento em programas de exercício físico, acarretando mudanças no estilo de vida sedentário, estão bem documentados, constituindo importante intervenção no tratamento da obesidade (90).

Ainda com o foco nas intervenções que revertam o quadro de uma grande parcela da população mundial que se encontra com sobrepeso ou obesidade, muitos autores convergem, no sentido da modificação dos padrões alimentares deste grupo especial. Portanto, dietas hipocalóricas parecem ser a melhor medida adotada para quem deseja perder peso. No entanto, a associação de ingestão alimentar balanceada com aumento relevante do dispêndio energético diário total, parece ser ainda mais benéfica (28, 35, 90). Como consequência disso, verificou-se que a atividade física tem estreita relação com a ingestão alimentar, pois o trabalho corporal requer energia fornecida pelos nutrientes para

que haja restauração dos estoques de combustível, com o propósito da continuidade do funcionamento das funções corporais (91).

Nesse sentido, Mayer *et al.* (32) realizaram estudos com animais e homens, examinando o efeito do exercício sobre a massa corporal e ingestão alimentar. Para fornecer um melhor entendimento entre a relação destas variáveis, os mesmos autores confeccionaram gráficos que são apresentados na Fig.1.

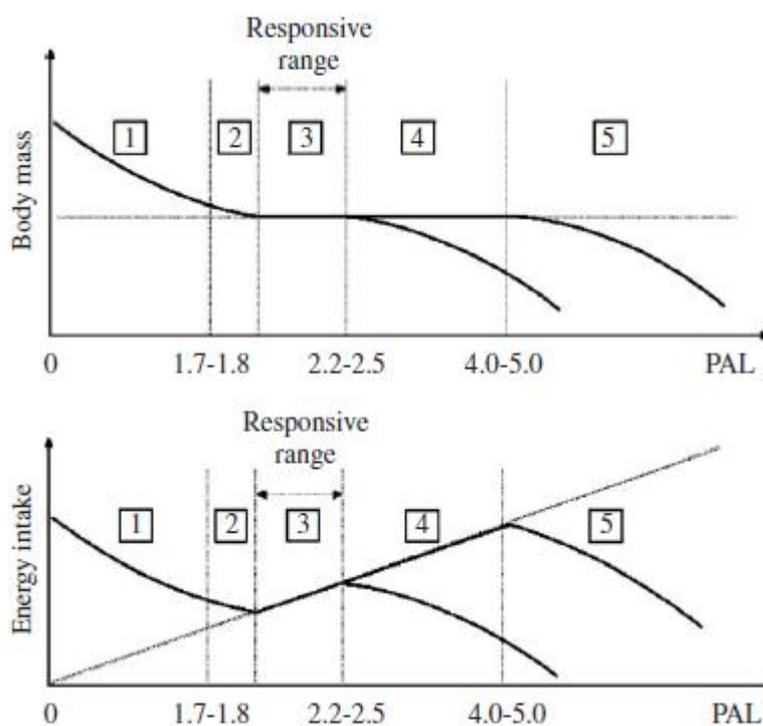


Figura 1. Modelo demonstrativo da relação entre nível de atividade física (PAL), massa corporal e ingestão alimentar.

Estes autores dividiram o nível de atividade física em cinco zonas, onde a zona 1 ilustra o comportamento da ingestão alimentar e massa corporal de um indivíduo com baixo nível de atividade física. Em consequência deste estilo de vida, é encontrado um aumentado tempo ocioso, tornando-o mais sedentário. Este tipo de ação não induz uma redução compensatória na ingestão alimentar, levando-o ao aumento da massa corporal total. Já, na zona 2 ilustra a introdução da atividade física no cotidiano do sujeito, tendo

como consequência, uma redução, mesmo que pequena, na ingestão alimentar, devido à mobilização dos estoques de energia, levando à diminuição da massa corporal total. Na zona 3, denominada de zona sensível, ilustra-se um indivíduo que agora é praticante regular de atividade física de moderada a vigorosa intensidade. Esse tipo de atitude tem consequências que diferem se o sujeito for magro, ou seja, a ingestão alimentar dele é aumentada, porém sua massa corporal total é mantida. Já se o indivíduo for obeso, não haveria mudanças significantes na ingestão alimentar, devido ao excesso de energia estocado.

O nível de atividade física da população em geral possui um limite em torno de 2.2-2.5 (zona 4), e em indivíduos altamente treinados em torno de 4.0-5.0 (zona 5). Acima destes valores, o corpo humano não é capaz de compensar o dispêndio energético e como consequência disto, perde-se massa corporal total, inclusive massa magra.

Com base neste modelo, Mayer *et al.* (32) defendem a hipótese de que, imediatamente após a um significativo aumento no dispêndio energético, um balanço energético negativo é gerado. De acordo com este modelo, vários autores corroboram a idéia de que há um efeito supressor da ingestão alimentar como resposta reativa às séries agudas de atividades físicas (92-96). Por outro lado, em uma vasta revisão da literatura, foi demonstrado que, em consequência da prática de exercício, em protocolos de curto a moderado tempo de intervenção (2-5 dias), 19% dos estudos relataram aumento, 65% não demonstraram mudanças e 16% demonstraram diminuição da ingestão alimentar após a sessão de exercício (33, 97).

Nesse sentido, Whybrow *et al.* (40), analisaram o efeito de exercícios em diferentes intensidades: nenhum exercício (grupo controle), exercício moderado e intenso, sobre o apetite, ingestão alimentar, dispêndio e balanço energético em homens e mulheres magros. Constataram que o dispêndio energético gerado pela prática de exercício, começa a ser

compensado ou contrabalanceado pela ingestão alimentar, num curso de uma a duas semanas em homens e mulheres magras. Já, mais recentemente, King *et al.* (98), relataram que o efeito do exercício sobre a regulação do apetite envolveria, pelo menos, dois processos: I) aumento em todos os sinais orexígenos e II) um concomitante aumento na eficiência de sinais de saciedade em refeições fixas. No entanto, os mesmos autores alegam que estes processos não operam com a mesma força e eficácia em todos os indivíduos praticantes de exercícios. Juntas, as forças destes dois processos podem determinar se indivíduos perderão peso com a prática de exercício, ou se o peso corporal será mantido através do efeito compensatório do aumento da ingestão alimentar após a sessão de exercício.

Em relação às respostas compensatórias ao déficit energético gerado pelo exercício, King *et al.* (35), sugeriram que a influência das respostas compensatórias metabólicas (respostas automáticas ou obrigatórias, como a taxa metabólica de repouso e o dispêndio energético gerado por outras atividades fisiológicas) e comportamentais (respostas voluntárias ou facultativas, como a ingestão alimentar), seria um ponto-chave no tocante à barreira para perda de peso induzida pela prática de atividade física. As respostas compensatórias comportamentais possuiriam maior poder influenciador sobre o balanço energético do que as respostas metabólicas. Portanto, as contribuições da atividade física para perturbações ao balanço energético são menos expressivas do que as contribuições dadas por meio da ingestão alimentar (55).

Em suma, parece que o efeito de sessões agudas de atividades físicas depende extremamente da intensidade empregada na atividade. Exercícios com intensidades de moderada a extenuantes ($>60\% \text{VO}_{2\text{MAX}}$) parecem ser mais eficazes no tocante ao efeito supressor em relação à ingestão alimentar. Isto se deve a uma redistribuição do fluxo sanguíneo, em especial, da circulação esplênica, em direção à musculatura (34, 93, 97).

Nesta mesma ótica, vários estudos especularam que exercício de baixa intensidade e curta duração parece não induzir efeito supressor sobre a fome. Somente exercícios de alta intensidade e longa duração teriam efeito sobre a ingestão alimentar, comparados a exercícios de curta duração. Assim, exercícios extenuantes parecem suprimir o apetite e induzir a um efeito denominado anorexia induzida pelo exercício (93, 98, 99).

Porém, mais investigações precisam ser feitas com o intuito de verificar o efeito do exercício físico sobre as variáveis que compõem o comportamento alimentar, com um maior cuidado metodológico em relação à padronização da ingestão alimentar entre grupos e cuidado na escolha e utilização de variáveis bioquímicas que sejam mais sensíveis à regulação do apetite. Por exemplo, o peptídeo PYY₃₋₃₆ parece possuir uma maior sensibilidade às alterações na regulação do apetite do que o PYY₁₋₃₆. A grelina, na forma acilada, é outro ótimo exemplo, pois somente nesta forma, ela consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica (100, 101).

Estimulação Elétrica Transcraniana

Os primeiros registros do uso da corrente elétrica para fins terapêuticos foram feitos entre 43-48 depois de Cristo. Médicos descobriram que descargas elétricas feitas por peixes elétricos enrolados na cabeça de pacientes desencadeavam efeitos entorpecentes, aliviando, imediatamente, a dor de cabeça dos mesmos (SCRIBONIUS LARGUS, 1529 citado por PRIORI (102)). Além disso, o fato desse peixe ser oriundo do meio marítimo e, portanto, apresentar solução salina no seu meio exterior, fazia com que o contato entre o animal e o paciente apresentasse baixa resistência à corrente elétrica (103).

A partir dessas descobertas, vários outros achados foram registrados. Entre os principais estudiosos destaca-se Luigi Galvani, que descobriu e nomeou a corrente galvânica, e

Alessandro Volta que realizou a descoberta da pilha voltaica, além de reconhecer que o estímulo elétrico, em durações variadas, poderia evocar diferentes efeitos fisiológicos (VOLTA, 1923 citado por PRIORI (102)). Como consequência, este tipo de corrente elétrica, foi amplamente utilizada a fim de minimizar efeitos patológicos de portadores de distúrbios mentais. Para maiores informações quanto ao histórico do uso de correntes elétricas como ferramenta de modulação cerebral, aconselha-se consultar as amplas revisões de literatura feitas por BOGGIO (103) e PRIORI (102).

Entende-se, então, o interesse crescente na formulação de técnicas que modulassem a polarização cerebral, principalmente por serem técnicas não-invasivas. Após várias décadas de estudos e experimentos, atualmente duas técnicas de neuromodulação tomaram posição de destaque: a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

A EMT teve sua patente feita por Pollacsek e Beer em 1902, com o propósito da aplicação de campos eletromagnéticos sobre o couro cabeludo, para o tratamento da depressão e neurose (104). A EMT também era usada para estudos de mapeamento do córtex motor, podendo ser aplicada, de forma totalmente não-invasiva e indolor no ser humano intacto e desperto. O primeiro aparelho moderno de EMT foi desenvolvido por Anthony Barker em 1985 (105). Esta técnica é regulada por meio do ajuste adequado da frequência e intensidade dos impulsos magnéticos. O impulso magnético é gerado por uma bobina posicionada sobre a região cortical que será estimulada ou inibida. A utilização de altas frequências é capaz de induzir um aumento duradouro da excitabilidade neuronal da região em foco, ao passo que a EMT de baixa frequência, inversamente, induz uma redução de excitabilidade cortical que perdura por horas ou dias após a aplicação dos estímulos. Porém, a EMT necessita de um mecanismo de refrigeração após o aquecimento

da bobina quando utilizada em altas frequências, gerando assim, um alto custo para manuseio de sua aparelhagem (106).

Já a ETCC teve sua primeira investigação desenvolvida por Priori *et al.* (107) e constitui uma técnica de neuromodulação mais simples e menos dispendiosa. Tem sido demonstrado que a ETCC é capaz de induzir mudanças na excitabilidade do córtex motor por até uma hora após o final da estimulação (108, 109). Tais mudanças dependem do tipo de polaridade da corrente elétrica que está sendo aplicada e do tempo de duração do estímulo. A polaridade de corrente anódica é responsável por aumentar a excitabilidade cortical, ao tempo que a polaridade catódica é responsável por efeitos contrários, suprimindo a excitabilidade cortical (109).

A partir do surgimento destas informações, muitas pesquisas utilizando esta técnica de estimulação cerebral, foram conduzidas com intuito de elucidação de efeitos benéficos à saúde humana, principalmente tratamento de diferentes distúrbios neurológicos como a doença de Parkinson (110-112), após acidente vascular cerebral (111, 113, 114), depressão (42, 44, 46, 115) e dor crônica (43, 111, 116, 117). No entanto, os resultados disponíveis apontam não apenas para a sua efetividade clínica e terapêutica, mas também para a possibilidade de acarretar melhorias no desempenho físico, gerenciamento da pressão arterial e diminuição da dor muscular tardia (118, 119), podendo assim, ser futuramente utilizada como recurso ergogênico.

Influência da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento de distúrbios alimentares

Fundamental para o controle da ingestão alimentar é a interação entre o sistema nervoso central e hormônios peptídeos liberados dentro da circulação do trato gastrointestinal. Sinais periféricos gerados pelo fígado são recebidos e integrados pelos circuitos neurais, principalmente no hipotálamo e tronco encefálico, gerando respostas

homeostáticas apropriadas e alterando a expressão de neurotransmissores orexígenos e anorexígenos (120, 121). Porém, em populações (i.e, obesos, fumantes, dependentes químicos) que possuem como comum característica o desejo desenfreado de consumir substâncias, este mecanismo de sinalização da ingestão alimentar parece não funcionar corretamente. Segundo Wang et al. (122), o fenômeno do “*craving*” ou desejo, definido por impulso irresistível para consumir, é sustentado por anormalidades nos circuitos frontoestriatais e parece exercer um importante papel nos aspectos do abuso de substâncias químicas e ingestão alimentar exagerada.

Por se tratar de um tema bastante emergente e interessante, estudos utilizando técnicas de ressonância magnética por imagem funcional (fMRI) foram feitos, trazendo informações no que tange aos mecanismos cerebrais envolvidos no desejo incontrolável de usar drogas ou ingerir alimentos. Os resultados apontaram para uma hiperatividade no córtex orbitofrontal e cíngulo anterior, bem como uma baixa atividade no córtex pré-frontal (123). Foi também demonstrada diminuição no padrão de ativação na área pré-frontal dorsolateral em resposta à visualização de imagens de alimentos em pacientes com bulimia nervosa, que tipicamente relatam perda do controle em relação ao alimento (124).

A partir dessas informações, um corpo de evidências sugere que o controle da alimentação é originado a partir da associação de redes neurais com o processo de tomada de decisão (125). Para Fregni et al. (126), vários fatores influenciam o processo de decisão relacionados ao consumo de alimentos, tais como o nível de açúcar do sangue, mudanças hormonais, disponibilidade de alimentos, estado emocional (incluindo ansiedade e depressão), atividade física e memória. Esses fatores, finalmente, são processados nas redes neurais associadas com o processo de tomada de decisão, tendo como região cortical

responsável por estas associações e geração de uma ação final, o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL).

O CPF DL tem sido apontado como modulador das ações do processo de tomada de decisão em indivíduos com compulsão por drogas. Assim, estudos anteriores demonstraram que, com a manipulação da atividade neuronal do CPF DL por meio da estimulação transcraniana magnética repetitiva (rTMS) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), foi possível reduzir o desejo pelo cigarro (127, 128), cocaína (129), álcool (130) e alimentos (26, 126, 131).

Mais recentemente, atribuiu-se à ETCC uma provável função revertedora do processo de anorexia nervosa. Existem evidências de que a anorexia estaria associada à hiper-atividade neuronal na região frontal do hemisfério direito cerebral (132). Assim, a ETCC poderia ser uma ferramenta promissora na facilitação do balanço inter-hemisférico cerebral. Em outras palavras, a manipulação da atividade neuronal inter-hemisférica, juntamente com suplementos nutricionais, psicoterapias e outros tratamentos possui bom potencial, como uma ferramenta complementar, no tratamento da anorexia (132).

3.1 Desenho Experimental

Para investigação do efeito da ETCC associado à prática de exercício físico sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas de apetite em obesos, foram realizadas duas etapas não-consecutivas de coleta de dados, respeitando 48-120h de intervalo entre elas. Na primeira etapa do experimento, os participantes compareceram ao laboratório para tomarem conhecimento da proposta do estudo e os procedimentos aos quais seriam submetidos. Logo após, assinaram declaração de consentimento livre e esclarecido e agendaram os horários e datas nas quais compareceriam ao laboratório para a etapa seguinte. Posteriormente, foram realizadas medidas antropométricas para caracterização da amostra, familiarizações com o aparelho de estimulação elétrica a fim de minimizar erros e/ou incômodos que o indivíduo pudesse vir a sentir durante a estimulação. Somado a isso, foi realizado teste máximo no cicloergômetro com protocolo do tipo rampa, a fim de caracterizar a amostra quanto à capacidade cardiorrespiratória.

Na segunda etapa, os sujeitos compareceram ao laboratório em duas sessões distintas, respeitando-se também 48-120h de intervalo, nas quais foram submetidos, aleatoriamente, ao protocolo do estudo. Os sujeitos permaneceram sentados em repouso por 10 minutos em sala com luminosidade, umidade (60%), temperatura (20° a 22°C) e sonoridade controladas. A seguir, foram submetidos à aplicação da estimulação transcraniana: (I) anódica e (II) placebo ou sham, em ordem randomizada, aplicadas sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDL) com intensidade de 2 miliampéres (mA) por 20 minutos de duração. Logo após, os sujeitos realizaram duas sessões de exercício físico isocalórico (~200kcal) a 70% do VO_{2MAX} (intensidade calculada após teste

ergoespirométrico máximo; primeira etapa). Escalas analógicas visuais foram aplicadas para avaliação das seguintes sensações subjetivas do apetite: fome, saciedade e desejo pelo alimento. Estas escalas foram aplicadas em quatro diferentes momentos: (I) chegada do indivíduo ao laboratório, (II) após aplicação da ETCC, (III) imediatamente após o término da sessão do exercício físico aeróbio e (IV) 30 min após o término da sessão de exercício físico aeróbio (Figura 2). Para fins de padronização, todo o protocolo experimental foi realizado sempre após duas horas de intervalo da última refeição (café da manhã ou almoço) realizada pelo sujeito. As coletas de dados da 1ª visita tiveram início entre 8-10hs da manhã, já as coletas da 2ª visita tiveram início sempre entre 14-16hs.

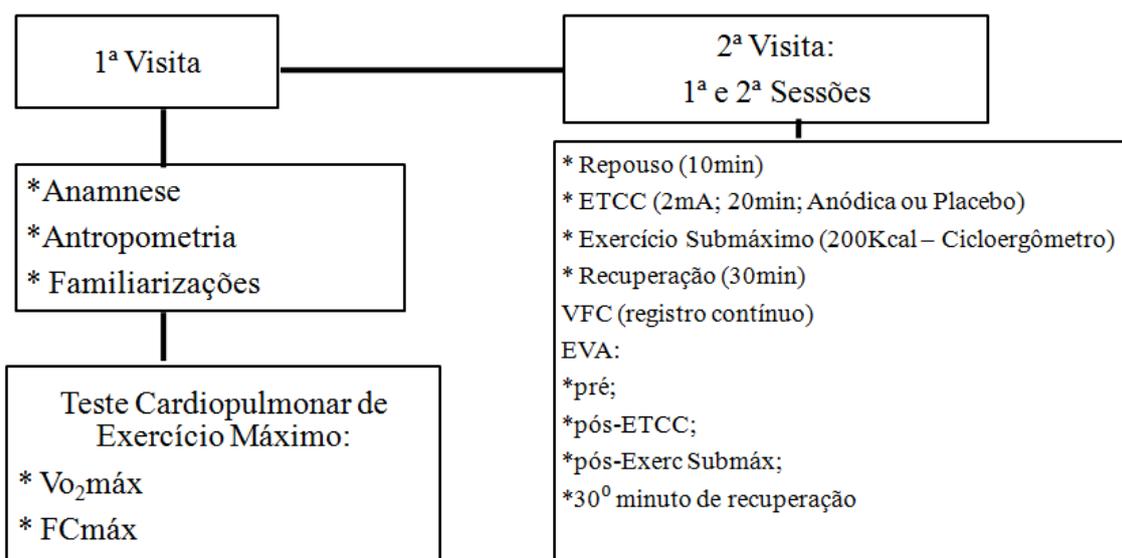


Figura 2: Fluxograma com o delineamento experimental.

3.2 Amostragem

Foram investigados nove sujeitos de ambos os sexos, classificados de acordo com a WHO (133) como sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), com faixa etária de 20 a 26 anos, voluntariamente disponíveis ao estudo após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi coletado o recordatório alimentar de 24h de todos os participantes, com a finalidade de que a sua alimentação, nos dias anteriores e durante a aplicação do protocolo do estudo, fosse padronizada. Todos os sujeitos foram solicitados a manter suas rotinas alimentares e físicas durante todos os procedimentos contidos nesta pesquisa. Junto a isso, foi recomendado aos indivíduos para que não realizassem nenhum outro tipo de atividade física ou uso de álcool e substâncias cafeinadas ou coladas nas 24hs que antecederam os testes. O estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Alagoas, os quais respeitam as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos com protocolo de número: 017262/2009-09.

Doença genética, metabólica ou endócrina; consumo crônico de álcool ou utilização prévia de drogas foram utilizados como critérios de exclusão. Determinou-se, ainda, como critério de exclusão, a participação em algum programa de redução de massa corporal e/ou modificações do perfil lipídico e endócrino. Caso o indivíduo sentisse algum tipo de desconforto ou náuseas no momento ou após a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua, este era automaticamente excluído da amostra.

3.4 Medidas Antropométricas

3.4.1 Massa Corporal

As medidas de massa corporal foram realizadas em uma balança de marca Filizola® (São Paulo, Brasil). Os sujeitos foram pesados em pé, descalços, vestindo o mínimo de roupa possível, com os braços ao longo do corpo, olhos fixos em um ponto à

frente e movendo-se o mínimo possível, para evitar oscilações e assim impedir a leitura (134).

3.4.2 Estatura

Para mensurar a estatura foi utilizado um estadiômetro com escala de precisão de 0,1 cm. O sujeito posicionou-se sobre a base do estadiômetro, sem calçado, de forma ereta, com os membros superiores pendentes ao longo do corpo, pés unidos, procurando colocar as superfícies posteriores dos calcanhares, a cintura pélvica, a cintura escapular e a região occipital em contato com a escala de medida. Com o auxílio do cursor, foi determinada a medida correspondente à distância entre a região plantar e o vértice, permanecendo o avaliado em apnéia inspiratória e com a cabeça orientada no plano de *Frankfurt* paralelo ao solo (134).

Aspectos Nutricionais

Durante o período de intervenção, as alterações no comportamento e consumo alimentar, foram avaliadas com o auxílio do recordatório alimentar de 24 horas. Todos os participantes foram aconselhados a manter a mesma rotina alimentar durante as 24hs que antecedessem as sessões experimentais, bem como foi respeitado o mesmo horário de execução das sessões experimentais com todos participantes sendo avaliados no turno da tarde nos horários das 14 às 16h. Com isso, todos os participantes realizavam a refeição do almoço previamente à sua chegada ao laboratório, sendo respeitado um mínimo de duas horas de intervalo para então dar-se início aos protocolos experimentais.

Avaliação das Sensações Subjetivas do Apetite

Em vários estudos clínicos, as sensações subjetivas do apetite são avaliadas através da escala visual analógica (EVA) que registra sensações subjetivas, tais como fome, saciedade, totalidade e desejo pelo alimento (135). A reprodutibilidade e validade desta escala, classificação do apetite e sua capacidade de predição subsequente da ingestão alimentar em sujeitos jovens têm sido demonstradas (135-138).

As sensações subjetivas do apetite foram coletadas através da escala visual analógica (EVA) (em anexo). As escalas utilizadas tiveram como objetivo avaliar as sensações de saciedade, fome e desejo pelo alimento (98, 139). Tais escalas foram aplicadas em quatro diferentes momentos: (I) após a chegada dos sujeitos ao laboratório (PRÉ-ETCC), (II) após a aplicação da ETCC (PÓS-ETCC), (III) imediatamente após o término da sessão isocalórica de exercício físico aeróbio (PÓS EXERCÍCIO) e (IV) 30 minutos após o término da sessão de exercício físico aeróbio (30' PÓS EXERCÍCIO).

Foi solicitado que todas as respostas subjetivas fossem realizadas por meio de uma escala numérica de 10cm, onde todos os sujeitos marcavam em linha vertical o ponto que melhor indicava como estavam se sentindo naquele momento. Cada escore foi determinado através da medida da distância a partir do lado esquerdo da escala (marco zero) até a linha demarcada pelo avaliado.

Foram aplicadas cinco perguntas subjetivas para avaliação da fome, saciedade e desejo pelo alimento: 1) “Quanto de fome você está sentindo agora?; 2) Quanto saciado você está se sentindo agora?; 3) Você gostaria de comer algum alimento salgado?; 4) Você gostaria de comer algum alimento doce? e 5) Você gostaria de comer algum alimento saboroso? As respostas deveriam constar-se dentro de uma margem entre o marco “zero” da escala numérica até o máximo representado pelo numeral 10.

3.6 Teste Ergoespirométrico Máximo

Os sujeitos foram orientados a não praticarem qualquer tipo de esforço físico nas 24h precedentes ao teste, não consumirem bebidas alcoólicas, coladas ou com cafeína nas 8 horas precedentes e não ingerirem alimentos 3h antes. O teste foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Inbramed®, Porto Alegre, Brasil), utilizando-se um protocolo individualizado do tipo rampa.

O protocolo em rampa foi elaborado com base nos valores de VO_{2MAX} estimados pelo modelo sem exercício de Matthews *et al.* (140). Esse modelo de predição sem exercício foi desenvolvido para populações saudáveis, com idades entre 18 e 80 anos, podendo ser aplicado tanto em homens quanto em mulheres. Maranhão Neto *et al.* (141), em revisão sistemática, classificaram o questionário de Matthews *et al.* (140) como um dos poucos estudos que atendiam a todos os critérios associados à atribuição de qualidade a esse tipo de método de estimativa do VO_{2MAX} , quais sejam: (a) inclusão de variáveis explicativas com base teórica sólida; (b) comparação com critérios de validação reconhecidamente pertinentes (padrão-ouro); (c) equações apresentadas por completo, incluindo erro padrão da estimativa e coeficientes de ajustamento; (d) equações submetidas a processo de validação cruzada. Além disso, a precisão do método revelou-se comparável àquela de testes submáximos utilizados em estudos epidemiológicos. A partir desses valores foram calculadas as cargas iniciais, finais e as razões de incremento de carga, com base na equação proposta pelo *American College of Sports Medicine* (142), de modo a programar o teste para que sua duração se situasse na faixa entre 8 e 12 minutos.

O início do teste foi precedido por um período de 10 minutos de repouso. Aguardou-se, para isso, que a V_E , o QR e o consumo de oxigênio (VO_2) assumissem valores adequados: V_E de repouso entre 8 e 15 L.min⁻¹, QR entre 0,75 e 0,85 e VO_2 de

repouso em torno de $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (1 MET). Em seguida, deu-se início ao teste. Os testes foram conduzidos em temperatura ambiente de 20 a 22°C e os equipamentos foram previamente calibrados, de acordo com as instruções do fabricante.

Para que o teste fosse considerado máximo, os sujeitos teriam que atingir ao menos três dentre os seguintes critérios, segundo adaptação da proposta de Howley et al. (143): a) exaustão voluntária máxima; b) $FC \geq 90\%$ da FC_{MAX} estimada para idade ou ausência de elevação da FC mediante acréscimo de carga ao final do teste; c) presença de um platô no VO_2 com a evolução das cargas ao final do teste; d) razão de troca respiratória (R) $> 1,1$ e e) valor da escala de Borg ≥ 9 .

Para a medida e análise dos gases expirados foi utilizado um analisador metabólico VO2000 (*Medical Graphics*®, Saint Louis, EUA). Para a coleta dos dados em repouso foi utilizado pneumotacógrafo de fluxo baixo com máscara de silicone (*Hans Rudolph*®, Kansas, EUA), porém, para coleta durante o teste máximo foi utilizado pneumotacógrafo de fluxo médio. Os procedimentos de calibragem dos equipamentos, sob condições ambientais controladas, precederam à realização de cada teste, seguindo as orientações do fabricante.

3.7 Intervenção Física

De posse dos dados referentes à capacidade máxima de cada indivíduo (VO_{2MAX}) e após período de estimulação cerebral (ETCC anódica e placebo) os indivíduos foram submetidos a duas sessões isocalóricas de exercício aeróbio com o mesmo cicloergômetro e ajustes de altura de banco utilizados para os testes máximos. A duração das sessões de treinamento foi calculada a partir do dispêndio energético previsto (kcal.sessão^{-1}). Logo, a meta prevista para ambas as sessões foi de, aproximadamente, 200 kcal.

3.8 Registro da Variabilidade e Frequência Cardíaca

Os dados de FC e os intervalos R-R foram registrados continuamente a partir de um R-R recorder (Polar®, modelo RS800cx, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Para análise nos domínios da frequência os intervalos R-R foram processados numa rotina desenvolvida em Matlab (MATLAB 6.0, Mathworks Inc, Natick, EUA), conforme descrito em outro estudo (144). Os artefatos foram eliminados por filtragem ou manualmente quando necessário através de inspeção visual. Para análise da VFC no domínio da frequência, foram calculadas as potências espectrais por integração nas bandas de muito baixa (VLF, < 0.04 Hz), baixa (LF, 0.04-0.15 Hz) que possui modulação simpática e parassimpática; e na banda de alta frequência (HF, 0.15-0.40 Hz) que representa a modulação parassimpática da FC, além da razão LF/HF que corresponde ao balanço simpátovagal. Os componentes LF e HF e LF/HF foram apresentados em forma de logaritmos naturais (LF_{LOG} ; HF_{LOG} e LF/HF_{LOG}).

Para análise dos resultados, somente foram analisadas janelas de um ou cinco minutos de registros dos intervalos R-R em sete momentos diferentes, são eles: I) os cinco últimos minutos dos 10 minutos de repouso (PRÉ); II) cinco minutos após o término do período de estimulação transcraniana; III) os primeiros cinco minutos de recuperação; IV) do 5° ao 10° minuto de recuperação; V) do 10° ao 15° minuto de recuperação; VI) do 20° ao 25° minuto de recuperação e VII) do 25° ao 30° minuto de recuperação após a sessão de exercício aeróbio.

3.9 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC)

A corrente elétrica contínua foi transferida por um par de esponjas embebidas em solução salina (150 nmols de NaCl diluídos em água mili-Q) que envolve dois eletrodos

de silicone (35cm²) (109). Os eletrodos (ânodo e cátodo) foram conectados a um aparelho estimulador de corrente elétrica constante, com três baterias de energia ligadas em paralelo (9volts), com saída máxima de energia de 10mA, reguladas por um multímetro digital (EZA MD-300, China)

Para estimular o córtex pré-frontal dorso-lateral (CPFDL), o ânodo foi colocado sobre a área F3 de acordo com o sistema internacional para EEG 10-20. Este método de localização do CPFDL tem sido usado em estudos de estimulação magnética transcraniana e estimulação elétrica transcraniana (27, 111, 115, 145). O cátodo foi colocado sobre a área supraorbital contralateral (Fp2), assumindo-se uma montagem dos eletrodos bi-cefálica unilateral, amplamente utilizada (146-148).

Para a realização do teste com estimulação simulada (placebo), os eletrodos foram colocados na mesma posição que na sessão de estimulação anódica, entretanto, o estimulador foi desligado depois de 30 segundos de estimulação, como descrito por Gandiga *et al.* (149). Desta forma, os sujeitos relataram sentir sensação de coceira ou formigamento inicial advindas da estimulação elétrica, mas não receberam corrente elétrica alguma no restante do período predeterminado de vinte minutos para estimulação. Este procedimento permitiu que os indivíduos permanecessem “cegos” quanto ao tipo de estimulação recebida no teste (41, 149). As figuras 3, 4 e 5 apresentam o circuito elétrico básico do equipamento de ETCC e o desenho esquemático da localização dos eletrodos adotada para estimulação do CPFDL.

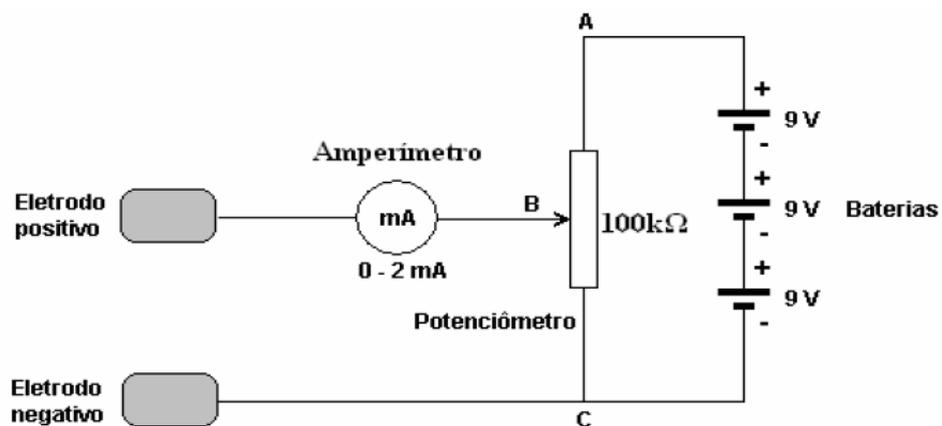


FIGURA 3. Circuito elétrico básico do equipamento de ETCC

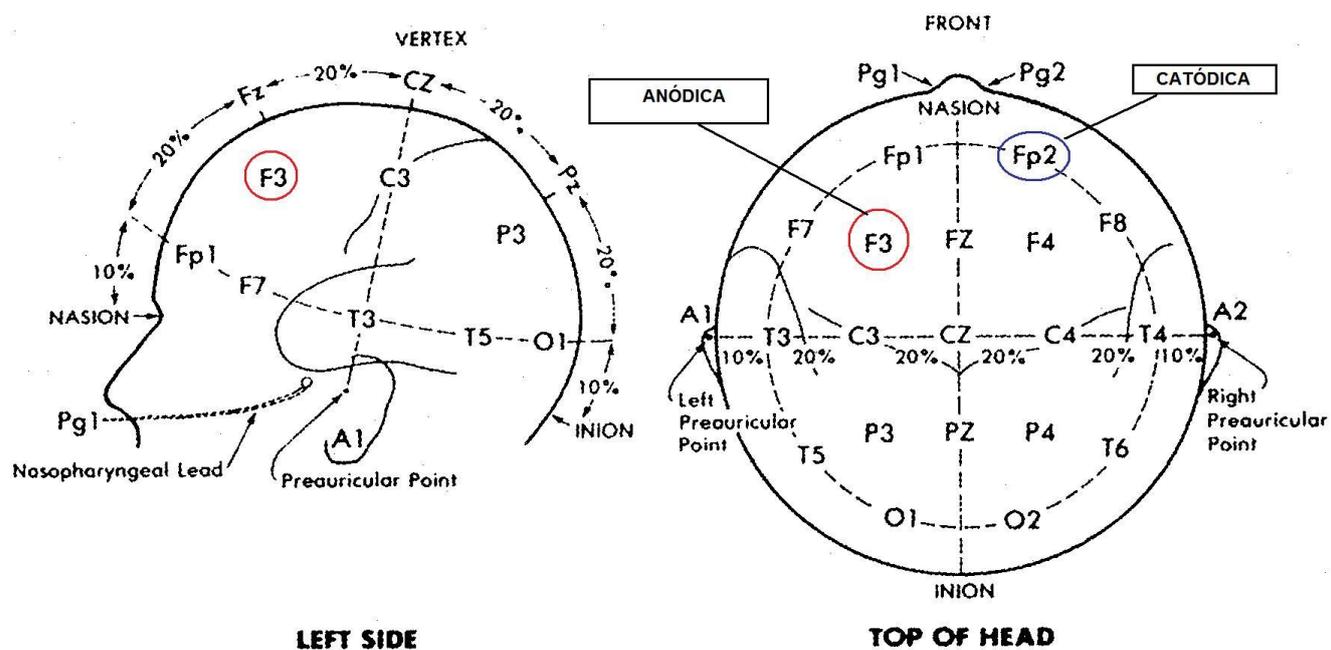


FIGURA 4. Desenho esquemático da localização e montagem dos eletrodos (Sistema 10-20 EEG) objetivando estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL).

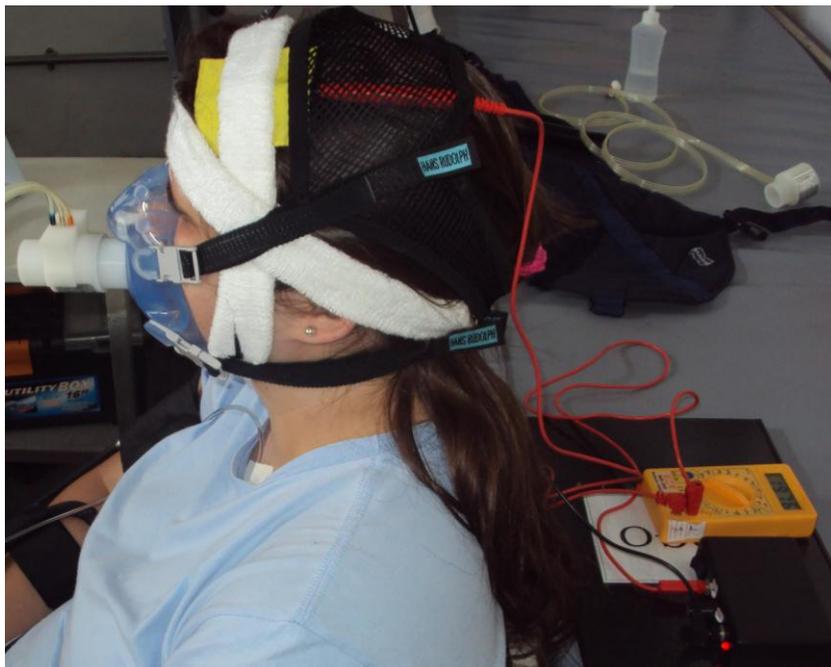


FIGURA 5. Sujeito com eletrodos sobre o CPFDL esquerdo.

Com relação aos aspectos de segurança para aplicação da técnica de modulação cortical, a ETCC não causa efeito térmico sob os eletrodos, e também, não eleva os níveis de enolase específica de neurônios (marcador de dano de neurônios) (150, 151). Além disso, pela técnica de imagem por ressonância magnética não foram verificadas edemas ou alterações na barreira hematoencefálica e no tecido cerebral decorrentes da ETCC (152). No que se refere aos aspectos cognitivos, não foram verificados efeitos adversos com a ETCC (44, 153).

3.9 Análises Estatísticas

Os testes de Shapiro Wilk e Levene foram utilizados para avaliação da normalidade e homogeneidade dos dados. A ANOVA de duas entradas (estimulação x momentos) foi utilizada para comparar os índices de variabilidade de frequência cardíaca e a escala subjetiva de apetite obtidas nas diferentes condições. A esfericidade dos dados foi verificada por meio do teste de Mauchly sendo adotada a correção de Greenhouse-

Geisser quando necessário. Foi utilizado o teste *post hoc* de Tukey para a identificação pontual das diferenças. A significância das análises foi assumida quando $P \leq 0,05$. Para processamento de todos os testes, foi utilizado o software estatístico Statistics versão 7 (Statsoft, Tulsa, OK, EUA).

RESULTADOS

Nenhum efeito adverso foi relatado pelos participantes do estudo durante a aplicação da ETCC. Além disso, todos os participantes relataram, até mesmo durante a ETCC placebo (sham), estarem sentindo a estimulação elétrica. Com base nestes relatos, pode-se afirmar que houve um eficaz controle duplo-cego. Somente um dos dois avaliadores presentes em toda a coleta de dados encontrava-se ciente do tipo de polaridade elétrica imposta em cada sessão de ETCC.

A tabela 1 apresenta as características etárias, antropométricas e cardiorrespiratórias dos voluntários.

Tabela 1. Características etárias, antropométricas e cardiorrespiratórias dos voluntários (n=09).

Variáveis	Média ± DP		Média ± DP
	Masculino(n=5)	Feminino(n=4)	Geral (n=9)
Idade (anos)	26.6 ± 3.8	23.0 ± 4.1	25 ± 4.1
Estatura (cm)	174.4 ± 7.7	173.4 ± 3.2	173.9 ± 5.8
Massa Corporal (kg)	102.0 ± 29.0	82.5 ± 6.5	93.3 ± 23.3
IMC (kg.m ⁻²)	33.2 ± 7.5	27.4 ± 1.8	30.6 ± 6.1
FC repouso (bat.min ⁻¹)	69.2 ± 9.4	72.5 ± 1.3	70.6 ± 6.9
FC máxima (bat.min ⁻¹)	177.8 ± 4.5	185.0 ± 4.1	181 ± 5.5
VO ₂ repouso (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	3.1 ± 0.8	2.8 ± 0.9	2.93 ± 0.7
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	29.5 ± 7.0	23.5 ± 4.5	26.8 ± 6.5
Carga máxima atingida (watts)	282.8 ± 29.4	182.1 ± 43.8	238 ± 63

IMC - índice de massa corporal; VO₂ - consumo de oxigênio; FC - frequência cardíaca.

Os escores da EVA quanto às sensações de fome e saciedade estão expostos na Figura 6 (A e B). Os valores médios dos escores subjetivos para a sensação de fome na condição placebo e anódica foram estatisticamente diferentes somente entre os momentos PÓS EXERCÍCIO e 30'PÓS EXERCÍCIO. Porém, quando foram analisadas as diferenças dos valores médios entre as condições estudadas (placebo e anódica) não houve diferenças estatísticas. Esta mesma dinâmica ocorreu para os valores médios dos escores subjetivos para saciedade, onde também se constatou diferenças significativas

entre os momentos PÓS EXERCÍCIO e 30'PÓS EXERCÍCIO. Logo, entre as condições estudadas (placebo e anódica) não foram encontrados diferenças.

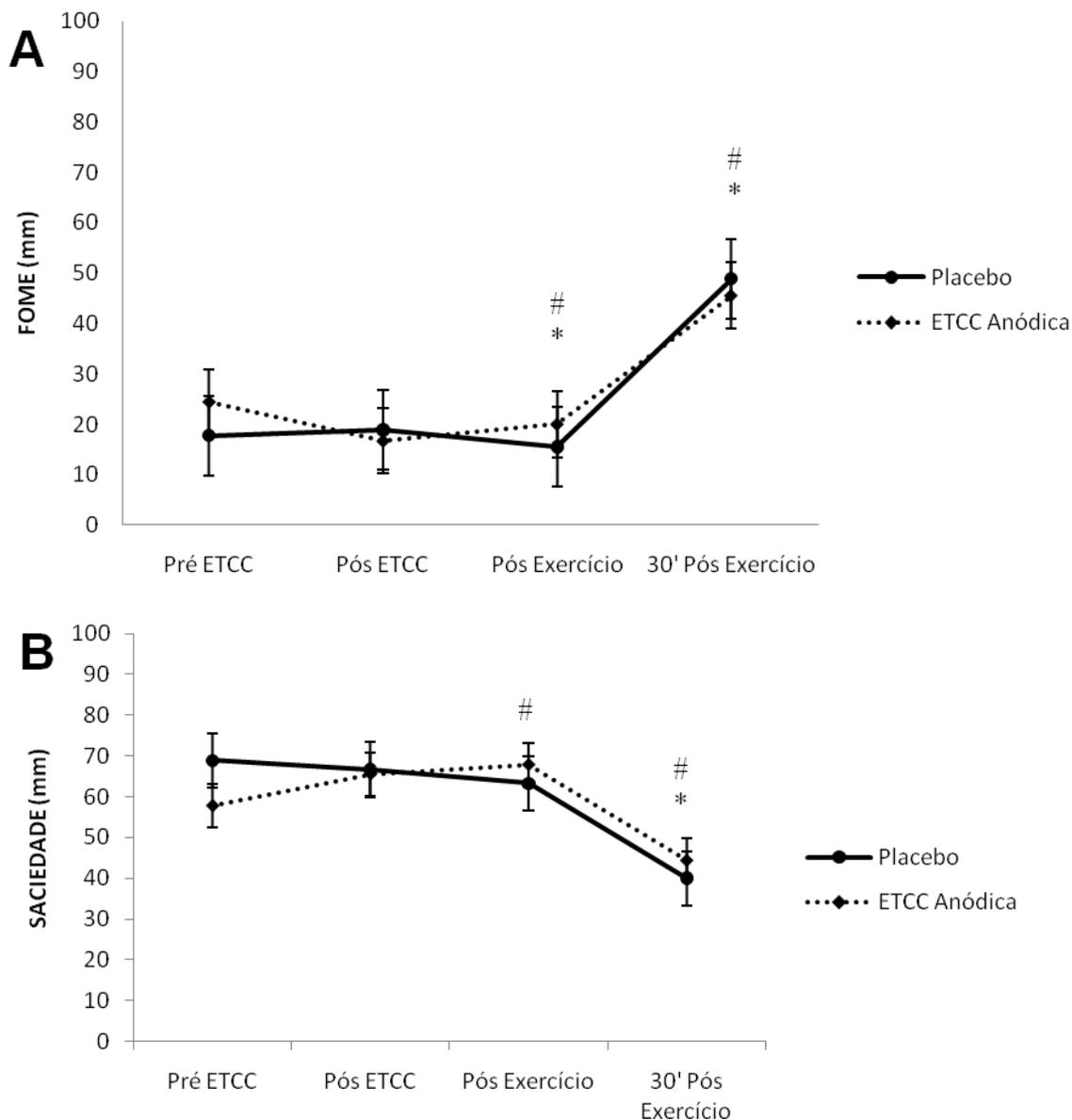


Figura 6. Valores médios dos escores subjetivos para fome (A) e saciedade (B) após ETCC (anódica ou placebo) e testes aeróbios isocalóricos (n=9). (A)*Diferenças significativas entre o momento pós-exercício e 30min após exercício na condição placebo (p= 0.02). # Diferença entre os momentos pós-exercício e 30min após exercício na condição anódica (p= 0.02). (B)*Diferenças significativas entre o momento 30min após exercício e os demais momentos na condição placebo (p= 0.03; p=0.05 e p=0.05). #Diferença entre os momentos pós-exercício e 30min após exercício na condição anódica (p= 0.02).

Na tabela 2 estão expostos os escores da EVA para avaliação das sensações subjetivas de desejo pelo alimento. Houve aumento significativo dos valores entre os momentos Pré ETCC ($p=0.031$), Pós ETCC ($p=0.002$) e Pós Exercício ($p=0.001$) quando comparados aos 30min Pós Exercício na condição ETCC placebo. Já na condição de ETCC anódica, houve diminuição significativa entre o momento Pré-ETCC quando comparado ao Pós-ETCC ($p=0.04$) e ao Pós-Exercício ($p=0.05$). Além disso, houve aumento significativo entre os momentos Pós-ETCC ($p=0.019$) e Pós-Exercício ($p=0.003$) quando comparados aos 30min Pós-Exercício.

Tabela 2. Média (E.P.M) do desejo pelo alimento nos momentos Pré-ETCC e após tratamento (Pós-ETCC/ Pós-Exercício e 30min Pós-Exercício) para cada condição (ETCC placebo e anódica).

EVA (Desejo pelo alimento)				
ETCC	Pré-ETCC	Pós-ETCC	Pós-Exercício	30-min Pós-Exercício
ETCC placebo	22±0.5 ^a	19±0.5 ^a	16±0.5 ^a	39±0.5
ETCC anódica	31±0.5	23±0.5 ^{b,c}	19±0.5 ^{b,c}	40±0.5

a: Diferenças significativas entre Pré-ETCC, Pós-ETCC e Pós-Exercício comparado a 30-min Pós-Exercício na condição ETCC placebo. b: Diferenças significativas entre Pós-ETCC e Pós-Exercício comparado a Pré-ETCC na condição ETCC anódica. c: Diferenças significativas entre Pós-ETCC e Pós-Exercício comparado a 30-min Pós-Exercício na condição ETCC anódica. ETCC = Estimulação transcraniana por corrente contínua; EVA = escala visual analógica.

O comportamento da variabilidade da frequência cardíaca durante o protocolo experimental traduzido pelos valores médios das variáveis LF, HF e LF/HF em logaritmos naturais está expresso na figura 7. A variável *low frequency* (LF_{LOG}) demonstrou, em todos os momentos e condições analisados, semelhança em seu comportamento ($P>0.05$). Por outro lado, a aplicação de 20 minutos de ETCC a 2mA surtiu efeito sobre as variáveis *high frequency* (HF_{LOG}) e balanço simpátovagal, representado pela razão LF/ HF_{LOG} , apresentando diferenças significativas entre as condições analisadas (placebo e anódica) após a realização da sessão de exercício. Estas diferenças foram mantidas até o trigésimo minuto de recuperação.

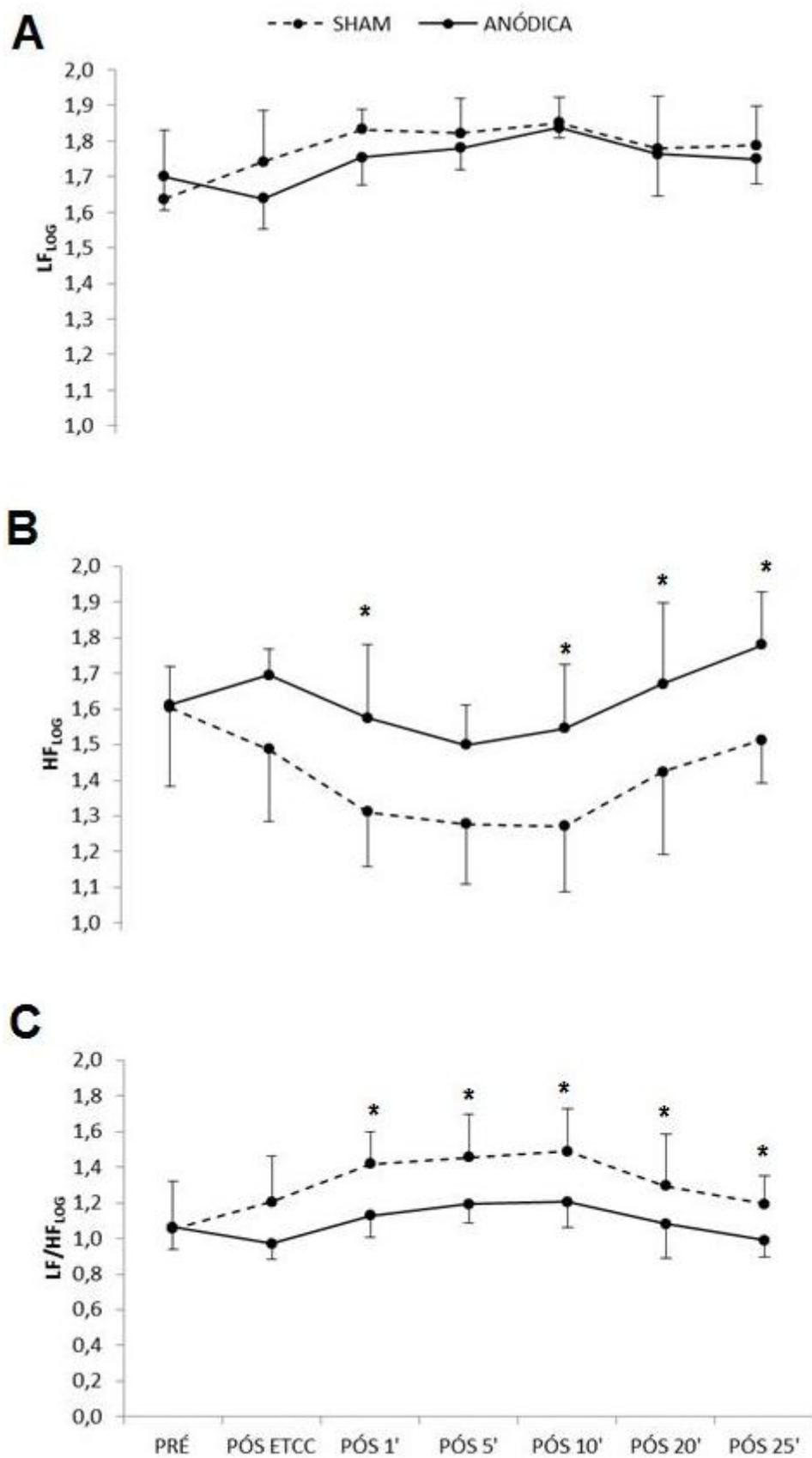


Figura 7. Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em todo protocolo experimental, (A) LF_{LOG} , (B) HF_{LOG} e (C) LF/HF_{LOG} entre as condições placebo (sham)

e anódica. (B) *Diferenças significativas nos momentos após exercício ($p=0.02$; $p=0.01$; $p=0.04$; $p=0.02$, respectivamente). (C) *Diferenças significativas nos momentos após exercício ($p=0.01$; $p=0.03$; $p=0.01$; $p=0.05$; $p=0.05$, respectivamente).

Poucos estudos foram encontrados que abordassem como tema de investigação o efeito da ETCC aplicada no CPFDL sobre sensações subjetivas envolvidas no controle do apetite. O presente estudo é, provavelmente, o primeiro a investigar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), associada à prática de exercício físico agudo, sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sensações subjetivas do apetite de humanos obesos. Nossos principais achados indicam que: i) em repouso, a ETCC unilateral anódica sobre o CPFDL não foi capaz de alterar as sensações subjetivas de fome e saciedade, porém conseguiu diminuir as sensações do desejo pelo alimento; ii) a associação entre ETCC anódica e exercício físico aumentou o efeito supressor sobre a vontade de comer dos sujeitos, em comparação com apenas a estimulação cortical; iii) o dispêndio energético gerado pelas sessões de exercício físico aeróbio não foi capaz de diminuir as sensações subjetivas do desejo pelo alimento na condição de ETCC placebo, porém, o gasto energético derivado da sessão de exercício físico não aumentou imediatamente estas sensações, sugerindo que o exercício aeróbio exerceu manutenção no comportamento do apetite por alguns minutos e iv) a ETCC anódica foi capaz de alterar o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco, propiciando uma maior modulação da atividade parassimpática e balanço simpatovagal durante todo o período de recuperação após a sessão de exercício aeróbio.

Corroborando os nossos achados, estudos recentes relataram que a aplicação de EMTr e ETCC anódica (10Hz e 2mA por 20min, respectivamente) sobre o CPFDL mostrou-se eficaz no que tange a modificações no desejo pelo alimento e no processo de tomada de decisões (26, 27, 126), avaliadas tanto através de respostas dadas por meio de escalas visuais analógicas como por meio de avaliação de fixação do olhar quando foram feitas exposições de imagens projetadas de alimentos ou, ainda, pela

quantificação do consumo de alimentos após estimulação elétrica cortical. Porém, a ETCC anódica não exerceu influência sobre as sensações subjetivas de fome e saciedade.

Um dos fatores que podem, em parte, explicar a divergência entre os resultados positivos obtidos relacionados ao desejo pelo alimento, e ineficazes, relacionados à sensação de fome e saciedade, seria a localização dos eletrodos utilizada por este estudo. Parece que o CPFDL é responsável pela construção de respostas ou ações em situações ambíguas, desejos ou compulsões por alimentos ou substâncias químicas (27, 128, 130). Por outro lado, sugere-se que a região cortical responsável pela decodificação dos sinais orexígenos, que gera a sensação de fome, e anorexígenos, que gera a sensação de saciedade, seja o hipocampo (11-13, 84, 89). Com base no exposto, pode-se especular que a ETCC anódica não foi capaz de modular a atividade neuronal de estruturas sub-corticais hipotalâmicas, ao ponto de modular as respostas subjetivas de fome e saciedade. A utilização e sincronização da ressonância magnética por imagem funcional (*fMRI*) durante o período de estimulação, permitiria demonstrar a influência da ETCC sobre o CPFDL e outras áreas corticais circunvizinhas que, porventura, poderiam ter sido estimuladas pelas mesmas correntes elétricas (154, 155). No entanto, não foi possível introduzir tal técnica em nosso experimento, traduzindo uma limitação do nosso estudo.

Outros fatores que podem ter influenciado nos resultados encontrados, foram a organização, montagem e posicionamento dos eletrodos para a realização da ETCC. Dos poucos estudos encontrados, incluindo a presente pesquisa, que investigaram o efeito da ETCC sobre o controle do apetite, todos fizeram uso do tipo de montagem “bicefálico” dos eletrodos, com ambos os eletrodos posicionados sobre o couro cabeludo

dos sujeitos. Fregni et al. (126) e Goldman et al. (131) objetivaram estimular o CPFDL esquerdo (F3) e direito (F4) em sessões diferentes, utilizando a montagem do eletrodo que funcionou como “eletrodo ativo”, sempre posicionado em hemisfério cerebral oposto ao “eletrodo de referência”, caracterizando uma estimulação bilateral do CPFDL. Nosso estudo optou por utilizar o mesmo tipo de montagem, porém, o “eletrodo ativo” permaneceu sempre no CPFDL esquerdo (F3) juntamente com o “eletrodo de referência”, posicionado sempre sobre o córtex orbitofrontal contralateral (hemisfério cerebral direito). Ou seja, de acordo com o sistema 10-20 para EEG, o “eletrodo de referência” estava sobre a região Fp2, caracterizando uma estimulação unilateral do CPFDL. Com isso, não se sabe até que ponto a diferença no posicionamento dos eletrodos possa ter interferido nas respostas de hipo- ou hiperativação do hemisfério direito ou esquerdo do CPFDL.

Uma possível explicação da eficácia da ETCC bilateral sobre o CPFDL, proposta por Fregni et al. (126) e Goldman et al. (131), seria o fato de que os efeitos sobre as sensações subjetivas de desejo pelo alimento seriam influenciados pelo balanço cruzado da atividade cortical entre os hemisférios cerebrais e, portanto, a ETCC exerceria alterações no balanço relativo entre os CPFDL esquerdo e direito, fazendo com que houvesse uma hiper-excitação em um dos CPFDL e uma subsequente supressão da excitabilidade cortical do CPFDL contralateral. Neste caso, pode haver uma interação cruzada entre os CPFDL direito e esquerdo durante o processo de formulação do desejo pelo alimento, que provavelmente foi alterado pela montagem bilateral dos eletrodos sobre o CPFDL.

Esta suposição também se aplica ao estudo de Fecteau et al. (27), que investigaram o efeito da ETCC anódica com diferentes montagens dos eletrodos (bilateral e unilateral) sobre o CPFDL no processo de tomada de decisão em situações

ambíguas, chegando à conclusão que a montagem bilateral dos eletrodos foi mais eficaz do que a unilateral, modificando os comportamentos de risco em 35 estudantes saudáveis.

Portanto, a presente pesquisa sugere que as montagens dos eletrodos, bilateral ou unilateral do CPFDL, parecem se equivaler no tocante à modulação das sensações de desejo pelo alimento em situação de repouso em obesos. Todavia, optou-se por escolher a montagem unilateral da ETCC sobre o CPFDL esquerdo, com base em estudos que alegaram que o CPFDL pode inicialmente ativar-se quando indivíduos se deparam com situações que desencadeiam memórias de recompensa, associadas a certos comportamentos relacionados ao consumo e desejo por substâncias ou aspirações (156-158). Além disso, através de fMRI, foi constatado que o CPFDL esquerdo e a região talâmica anterior apresentariam maior ativação cortical quando sujeitos alcoólatras eram deparados com situações em que o álcool se fazia presente, comparados com situações em que o álcool não estava presente (158). Enfim, um estudo recente observou diminuição do desejo por álcool em indivíduos alcoólatras que receberam tanto ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo, quanto sobre o CPFDL direito (130).

O presente protocolo experimental encontrou diferenças significativas nas respostas hedônicas (fome e saciedade) entre os momentos PÓS EXERCÍCIO e 30' PÓS EXERCÍCIO, independentemente do tipo de ETCC aplicado. Porém, não foram encontradas diferenças entre o momento PÓS EXERCÍCIO e os demais momentos precedentes ($P > 0.05$) nas duas condições analisadas (ETCC anódica e placebo). Ou seja, parece que o gasto energético gerado por sessões agudas de exercícios físicos aeróbios com intensidade moderada ($70\% \text{VO}_{2\text{MAX}}$; $\sim 200 \text{kcal} \cdot \text{min}^{-1}$) não interfere sobre as respostas de fome e saciedade. Este fato corrobora as várias (92-96), porém não todas (35, 36), pesquisas científicas que defendem a idéia de que haveria um efeito supressor

da ingestão alimentar como resposta reativa a séries agudas de exercícios físicos. Em tese, era esperado que imediatamente após o término da sessão de exercício físico aeróbio, sujeitos obesos sentiriam mais fome e menos saciados que nos momentos anteriores. Por outro lado, o intervalo de 30 minutos após o gasto energético derivado do exercício físico moderado foi suficiente para gerar alterações nas respostas hedônicas de fome, saciedade e desejo pelo alimento.

A ETCC anódica não provocou alterações significativas nas variáveis da VFC em situação de repouso. Este fato pode ser parcialmente explicado pelo fato de a amostra ter sido pequeno ($n= 9$). Mesmo assim, é possível perceber uma notável tendência positiva da ETCC anódica sobre a atividade parassimpática e balanço simpatovagal quando comparada à condição placebo (sham). Esse fato coincide com os recentes achados de nosso laboratório, em que foi aplicada a ETCC anódica e placebo (2mA por 20min) sobre o lobo temporal esquerdo (eletrodo ativo - T3; eletrodo de referência - Fp2), objetivando estimular o córtex insular esquerdo (CI). Partiu-se do pressuposto que, estimulando o T3, conseguiria-se alcançar e hiper-excitar o CI esquerdo, córtex responsável pela regulação do tônus parassimpático cardíaco (159-162) em indivíduos atletas e não atletas em situação de repouso sentado. Neste estudo, a ETCC anódica foi capaz de melhorar o controle autonômico cardiovascular somente de atletas (163). Estes achados levam a refletir sobre a importância do local onde o “eletrodo ativo” está posicionado, pois na presente pesquisa o “eletrodo ativo” foi posicionado sobre o CPFDL esquerdo, que possui comunicações aferentes com o CI esquerdo (164), fazendo com que repercussões somente fossem percebidas nas variáveis da VFC que correspondiam à atividade parassimpática (aumento do HF), conseqüentemente diminuindo a relação LF/HF (balanço simpatovagal).

Outro importante achado deste estudo se refere ao fato de que a aplicação da ETCC anódica influenciou a modulação autonômica cardíaca durante todo período de trinta minutos de recuperação após esforço com intensidade ($70\% \text{VO}_{2\text{MAX}}$) e gasto energético (~ 200 kcal) controlados. Porém, esta melhora no comportamento autonômico cardíaco após o esforço físico, evidenciado pelo aumento da modulação parassimpática e diminuição no balanço simpátovagal, não foram suficientes para modular as respostas hedônicas relacionadas ao controle do apetite.

O componente da VFC *high frequency* (HF), que tem demonstrado ser um marcador do controle vagal cardíaco (165, 166), sofreu aumento de sua atividade e a relação LF/HF, que traduz o balanço simpátovagal (167), diminuiu quando a ETCC anódica foi aplicada praticamente em todo o período de trinta minutos de recuperação após esforço. Seguindo esta linha de raciocínio, é fácil acreditar que a ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo é capaz de melhorar a reativação parassimpática após esforços aeróbios em indivíduos obesos. Estes achados podem facilmente repercutir para o avanço da utilização de novas estratégias (i.e. ETCC) com intuito de diminuição do risco cardiovascular em indivíduos que possuem baixa variabilidade entre os intervalos das ondas R-R do ritmo cardíaco, como obesos (2), hipertensos (118) e diabéticos (168). A hiperatividade simpática (169) ou reduzido tônus vagal cardíaco (170) após exercícios físicos podem refletir a existência de uma pobre reserva cardioprotetora e predizer subjacentes doenças isquêmicas do coração ou patogêneses de arritmias ventriculares malignas e morte súbita (171).

No entanto, os valores do componente *low frequency* (LF), que possui associação com a atividade simpática cardíaca (166, 167), não foram modificados em nenhum dos momentos e condições estudadas. Estes resultados, em parte, já eram esperados pelo

fato de que o córtex estimulado (CPFDL) pertencia ao hemisfério cerebral esquerdo, que por sua vez, possui interligações aferentes com o CI esquerdo (164). O CI esquerdo é responsável pelo controle das funções do sistema nervoso parassimpático, enquanto que o CI direito seria responsável pelo sistema nervoso simpático (159, 160). A partir destas informações, é fácil acreditar que, se o córtex alvo da ETCC tivesse sido o CPFDL direito, hipoteticamente, alterações surgiriam sobre o componente LF entre os momentos e condições analisadas. Isso poderia repercutir em modificações no comportamento hedônico relacionado ao controle do apetite, já que uma atividade simpática aumentada estaria intimamente ligada a uma alta concentração de leptina (adipocitocina responsável pela sensação de saciedade), resultando numa redução da ingestão alimentar dos obesos (16, 17). Estudos futuros são necessários para ratificar essa possibilidade.

A principal limitação do presente estudo decorre de falta de avaliação das sensações subjetivas do apetite em momentos intermediários entre o final imediato do exercício e os 30min destinados à recuperação. Foi possível detectar um efeito supressor da ETCC na compulsão alimentar imediatamente após o exercício e que após 30min essa sensação aumentou para valores superiores ao pré-exercício. No entanto, não foi possível determinar se esse efeito supressor permaneceu apenas por alguns minutos ou durante quase meia hora. A duração do potencial efeito de supressão do apetite devido à ETCC deve ser abordada em pesquisas futuras. O fato de que a ativação de determinadas áreas corticais pela ETCC em tempo real não terem sido controladas, se reflete em outra limitação. Já que áreas do cérebro responsáveis pelo controle do apetite têm sido bem descritas, tal controle permitiria uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes aos efeitos observados nas sensações de apetite. É também digno de mencionar que um fator potencial de confundimento foi a necessidade de padronização da ingestão de

alimentos dentro do protocolo experimental. Os sujeitos foram instruídos a não mudar seus hábitos alimentares e responderam a um recordatório alimentar de 24h, porém não houve controle rigoroso da quantidade de calorias.

De acordo com os resultados encontrados pode-se concluir que a aplicação da ETCC anódica, associada à prática de exercício físico, não foi capaz de modificar as respostas hedônicas de fome e saciedade, porém conseguiu modular as respostas de desejo pelo alimento.

Por outro lado, a ETCC anódica foi capaz de alterar o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco, propiciando uma maior modulação da atividade parassimpática e diminuição no balanço simpátovagal.

Esses resultados abrem a possibilidade de a ETCC poder ser utilizada com fins terapêuticos. Assim, é de particular interesse testar o efeito crônico da ETCC (múltiplas sessões de ETCC anódica 2mA por 20min). Para fins de combate à desordens de cunho alimentar, deve existir efeito cumulativo da excitabilidade cortical aumentada gerada pela aplicação de ETCC. Além disso, o incremento de análises bioquímicas ao protocolo experimental, ou mesmo fazer uso de exercício com intensidades e dispêndio energético maiores que 70% VO_{2MAX} e 200kcal ou até mesmo exercícios (i.e. correr, nadar e etc.) que possuam maior massa muscular envolvida, devem ser testados. Isso pode gerar um maior estresse fisiológico periférico e central, fazendo com que seja aumentada a sensibilidade das áreas corticais responsáveis pela decodificação de informações relacionadas ao controle do apetite, mais especificamente a região hipocampal, bem como interferir com a secreção de hormônios (grelina, leptina ou NPY) responsáveis pela sinalização das sensações de fome e saciedade, respectivamente.

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Feb;33(2):116-24.
3. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com o Ministério da Saúde. In: *Saúde Md*, editor.; 2002.
4. Agapitov AV, Correia ML, Sinkey CA, Haynes WG. Dissociation between sympathetic nerve traffic and sympathetically mediated vascular tone in normotensive human obesity. *Hypertension*. 2008 Oct;52(4):687-95.
5. Woods SC. The eating paradox: how we tolerate food. *Psychol Rev*. 1991 Oct;98(4):488-505.
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661-71.
7. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1999 Apr 15;83(8):1242-7.
8. Wang GJ, Yang J, Volkow ND, Telang F, Ma Y, Zhu W, et al. Gastric stimulation in obese subjects activates the hippocampus and other regions involved in brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 17;103(42):15641-5.
9. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, Hill JO, Wing RR, Reiman EM, et al. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Mar;28(3):370-7.
10. Sclafani A. Learned controls of ingestive behaviour. *Appetite*. 1997 Oct;29(2):153-8.
11. Woods SC, Ramsay DS. Pavlovian influences over food and drug intake. *Behav Brain Res*. 2000 Jun 1;110(1-2):175-82.
12. Davidson TL, Kanoski SE, Walls EK, Jarrard LE. Memory inhibition and energy regulation. *Physiol Behav*. 2005 Dec 15;86(5):731-46.
13. Higgs S. Memory and its role in appetite regulation. *Physiol Behav*. 2005 May 19;85(1):67-72.
14. Petrovich GD, Gallagher M. Control of food consumption by learned cues: a forebrain-hypothalamic network. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91(4):397-403.
15. Davidson TL, Chan K, Jarrard LE, Kanoski SE, Clegg DJ, Benoit SC. Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to energy and body weight regulation. *Hippocampus*. 2009 Mar;19(3):235-52.
16. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24 Suppl 2:S8-17.
17. Harthoorn LF, Dransfield E. Periprandial changes of the sympathetic-parasympathetic balance related to perceived satiety in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Mar;102(5):601-8.
18. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc*. 2000 Aug;59(3):373-84.
19. Bray GA. Leptin and leptinomania. *Lancet*. 1996 Jul 20;348(9021):140-1.
20. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, et al. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):682-91.
21. Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15;58(8):597-604.

22. Fishbein DH, Eldreth DL, Hyde C, Matochik JA, London ED, Contoreggi C, et al. Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Apr;23(1):119-36.
23. Krain AL, Wilson AM, Arbuckle R, Castellanos FX, Milham MP. Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage*. 2006 Aug 1;32(1):477-84.
24. Clark L, Manes F, Antoun N, Sahakian BJ, Robbins TW. The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1474-83.
25. Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, et al. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3):624-39.
26. Uher R, Yoganathan D, Mogg A, Eranti SV, Treasure J, Campbell IC, et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 15;58(10):840-2.
27. Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, Liguori P, Theoret H, Boggio PS, et al. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci*. 2007 Jun 6;27(23):6212-8.
28. Wilmore JH. Increasing physical activity: alterations in body mass and composition. *Am J Clin Nutr*. 1996 Mar;63(3 Suppl):456S-60S.
29. Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*. 1997 Sep;66(3):551-6.
30. Saris WH. The role of exercise in the dietary treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993 Feb;17 Suppl 1:S17-21.
31. Johnson ML, Burke BS, Mayer J. Relative importance of inactivity and overeating in the energy balance of obese high school girls. *Am J Clin Nutr*. 1956 Jan-Feb;4(1):37-44.
32. Mayer J, Roy P, Mitra KP. Relation between caloric intake, body weight, and physical work: studies in an industrial male population in West Bengal. *Am J Clin Nutr*. 1956 Mar-Apr;4(2):169-75.
33. Blundell JE, King NA. Physical activity and regulation of food intake: current evidence. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11 Suppl):S573-83.
34. King NA, Tremblay A, Blundell JE. Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Aug;29(8):1076-89.
35. King NA, Hester J, Gately PJ. The effect of a medium-term activity- and diet-induced energy deficit on subjective appetite sensations in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Feb;31(2):334-9.
36. Doucet E, St-Pierre S, Almeras N, Tremblay A. Relation between appetite ratings before and after a standard meal and estimates of daily energy intake in obese and reduced obese individuals. *Appetite*. 2003 Apr;40(2):137-43.
37. Ekkekakis P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol*. 2009 Aug;31(4):505-53.
38. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002 Jun;25(6):295-301.

39. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010;8(8).
40. Whybrow S, Hughes DA, Ritz P, Johnstone AM, Horgan GW, King N, et al. The effect of an incremental increase in exercise on appetite, eating behaviour and energy balance in lean men and women feeding ad libitum. *Br J Nutr.* 2008 Nov;100(5):1109-15.
41. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Nov 1;249(1):31-8.
42. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007 Jun 11:1-6.
43. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006 May;122(1-2):197-209.
44. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(8):482-4.
45. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007 Feb;6(2):188-91.
46. Fregni F, Liebetanz D, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Santos AA, Nitsche MA, et al. Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol.* 2007 Mar;204(1):462-6.
47. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex.* 2008 Mar;18(3):648-51.
48. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):187-93.
49. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002 Oct 9;288(14):1723-7.
50. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001 Sep 12;286(10):1195-200.
51. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com o Ministério da Saúde. In: *Saúde Md*, editor.; 2008-2009.
52. Bouchard C. Physical activity and obesity. *Kinetics H*, editor.: Champaign; 2000.
53. Zheng H, Berthoud HR. Eating for pleasure or calories. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Dec;7(6):607-12.
54. Yeomans MR, Blundell JE, Leshem M. Palatability: response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *Br J Nutr.* 2004 Aug;92 Suppl 1:S3-14.
55. Blundell JE, Finlayson G. Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiol Behav.* 2004 Aug;82(1):21-5.

56. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006 Nov;48(5):787-96.
57. Arone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am J Physiol*. 1995 Jul;269(1 Pt 2):R222-5.
58. Petretta M, Bonaduce D, de Filippo E, Mureddu GF, Scalfi L, Marciano F, et al. Assessment of cardiac autonomic control by heart period variability in patients with early-onset familial obesity. *Eur J Clin Invest*. 1995 Nov;25(11):826-32.
59. Gao YY, Lovejoy JC, Sparti A, Bray GA, Keys LK, Partington C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obes Res*. 1996 Jan;4(1):55-63.
60. Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 Dec;16(12):959-67.
61. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, Ronzoni S, Lama J, Cacciafesta M, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Sep;20(9):825-9.
62. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol*. 2000 Jan;164(1):59-66.
63. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):927-34.
64. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):836-9.
65. Blundell JE. Perspective on the central control of appetite. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Jul;14 Suppl 4:160S-3S.
66. Finlayson G, King N, Blundell JE. Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(7):987-1002.
67. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med*. 2000 Apr;32(3):222-32.
68. Hagobian TA, Braun B. Physical activity and hormonal regulation of appetite: sex differences and weight control. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010 Jan;38(1):25-30.
69. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 Oct 22;395(6704):763-70.
70. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Aug 5;94(16):8878-83.
71. Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res*. 2008 Nov;39(8):715-28.
72. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:267-85.
73. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003 Nov;228(10):1175-80.

74. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 2005 Mar 25;307(5717):1909-14.
75. Wren AM. Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:165-81.
76. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2116-30.
77. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):4325-8.
78. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002 Aug 8;418(6898):650-4.
79. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):941-8.
80. Grill HJ. Leptin and the systems neuroscience of meal size control. *Front Neuroendocrinol*. 2010 Jan;31(1):61-78.
81. Smith GP. The direct and indirect controls of meal size. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(1):41-6.
82. Moran TH. Gut peptide signaling in the controls of food intake. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Aug;14 Suppl 5:250S-3S.
83. Berthoud HR, Sutton GM, Townsend RL, Patterson LM, Zheng H. Brainstem mechanisms integrating gut-derived satiety signals and descending forebrain information in the control of meal size. *Physiol Behav*. 2006 Nov 30;89(4):517-24.
84. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol*. 2000;51:255-77.
85. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Apr;29(4):208-17.
86. de Castro JM. Behavioral genetics of food intake regulation in free-living humans. *Nutrition*. 1999 Jul-Aug;15(7-8):550-4.
87. de Castro JM. Independence of heritable influences on the food intake of free-living humans. *Nutrition*. 2002 Jan;18(1):11-6; discussion 91-2.
88. de Krom M, Bauer F, Collier D, Adan RA, la Fleur SE. Genetic variation and effects on human eating behavior. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:283-304.
89. Tracy AL, Jarrard LE, Davidson TL. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res*. 2001 Dec 14;127(1-2):13-23.
90. Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1 Suppl):226S-9S.
91. Melzer K, Kayser B, Saris WH, Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clin Nutr*. 2005 Dec;24(6):885-95.
92. Durrant ML, Royston JP, Wloch RT. Effect of exercise on energy intake and eating patterns in lean and obese humans. *Physiol Behav*. 1982 Sep;29(3):449-54.
93. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr*. 1994 Oct;48(10):715-24.
94. Staten MA. The effect of exercise on food intake in men and women. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jan;53(1):27-31.
95. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, Johnstone AM, Horgan GW, King N, et al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living men, consuming their normal diet. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Feb;56(2):129-40.

96. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA, Johnstone AM, King N, Horgan G, et al. The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jun;26(6):866-9.
97. Blundell JE, Stubbs RJ, Hughes DA, Whybrow S, King NA. Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proc Nutr Soc*. 2003 Aug;62(3):651-61.
98. King NA, Caudwell PP, Hopkins M, Stubbs JR, Naslund E, Blundell JE. Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *Am J Clin Nutr*. 2009 Oct;90(4):921-7.
99. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol*. 2007 Jun;102(6):2165-71.
100. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):854-9.
101. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Jan;296(1):R29-35.
102. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*. 2003 Apr;114(4):589-95.
103. Boggio PS. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor. São Paulo: Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo; 2006.
104. Beer B. Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klinische Wochenschrift*. 1902;15:108-9.
105. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7.
106. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:527-65.
107. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998 Jul 13;9(10):2257-60.
108. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003 Apr;114(4):600-4.
109. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000 Sep 15;527 Pt 3:633-9.
110. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006 Nov;249(1):31-8.
111. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005 Sep;166(1):23-30.
112. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Oct;21(10):1693-702.
113. Boggio PS, Alonso-Alonso M, Mansur CG, Rigonatti SP, Schlaug G, Pascual-Leone A, et al. Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 Nov;85(11):927-30.

114. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2007;25(2):123-9.
115. Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):91-8.
116. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Jul;3(7):383-93.
117. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3988-98.
118. Cogiamanian F, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F, Ciocca M, Priori A. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2009 Feb;74(2):332-6.
119. Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci*. 2007 Jul;26(1):242-9.
120. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol*. 2005 Dec 5;493(1):63-71.
121. Chaudhri OB, Field BC, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S28-31.
122. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis*. 2004;23(3):39-53.
123. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642-52.
124. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1238-46.
125. Pignatti R, Bertella L, Albani G, Mauro A, Molinari E, Semenza C. Decision-making in obesity: a study using the Gambling Task. *Eat Weight Disord*. 2006 Sep;11(3):126-32.
126. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008 Jul;51(1):34-41.
127. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*. 2003 Aug;64(8):951-3.
128. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan;69(1):32-40.

129. Camprodón JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Jan 5;86(1):91-4.
130. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Jan 1;92(1-3):55-60.
131. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite.* 2011 Feb 23;56(3):741-6.
132. Hecht D. Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Med Hypotheses.* 2010 Jun;74(6):1044-7.
133. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health: Obesity and overweight. 2010.
134. LOHMAN TG, ROCHE AF, MARTORELL R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Kinetics H, editor. Illinois: Champaign; 1988.
135. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jan;24(1):38-48.
136. Siep N, Roefs A, Roebroek A, Havermans R, Bonte ML, Jansen A. Hunger is the best spice: an fMRI study of the effects of attention, hunger and calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009 Mar 2;198(1):149-58.
137. Mattes R. Hunger ratings are not a valid proxy measure of reported food intake in humans. *Appetite.* 1990 Oct;15(2):103-13.
138. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr.* 2000 Oct;84(4):405-15.
139. Rogers PJ, Blundell JE. Intense sweeteners and appetite. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jul;58(1):120-2.
140. Matthews CE, Heil DP, Freedson PS, Pastides H. Classification of cardiorespiratory fitness without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Mar;31(3):486-93.
141. Maranhão Neto GdA, Leon ACMPd, Farinatti PTV. Equivalência transcultural de três escalas utilizadas para estimar a aptidão cardiorrespiratória: estudo em idosos. *Cad Saúde Pública.* 2008;11(24):2499-510.
142. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Jun;30(6):975-91.
143. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Sep;27(9):1292-301.
144. Soares PP, da Nobrega AC, Ushizima MR, Irigoyen MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton Neurosci.* 2004 Jun 30;113(1-2):24-31.

145. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*. 1997 Sep;120 (Pt 9):1587-602.
146. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005 Jul;22(2):495-504.
147. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt 10):2238-47.
148. Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W. [Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]. *Nervenarzt*. 2002 Apr;73(4):332-5.
149. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;117(4):845-50.
150. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*. 2003 Nov;114(11):2220-2; author reply 2-3.
151. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1899-901.
152. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004 Oct;115(10):2419-23.
153. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007 May 30;72(4-6):208-14.
154. Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*. 2011 Mar 15;55(2):590-6.
155. Takano Y, Yokawa T, Masuda A, Niimi J, Tanaka S, Hironaka N. A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI. *Neurosci Lett*. 2011 Mar 10;491(1):40-3.
156. Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health*. 1999;23(3):165-73.
157. Anton RF. Alcohol craving--a renaissance. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Aug;23(8):1287-8.
158. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobles DJ, Lorberbaum JP, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Apr;58(4):345-52.
159. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1727-32.
160. Oppenheimer SM, Saleh T, Cechetto DF. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res*. 1992 May 22;581(1):133-42.
161. Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *J Appl Physiol*. 2002 Mar;92(3):1317-24.

162. Williamson JW, Nobrega AC, McColl R, Mathews D, Winchester P, Friberg L, et al. Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans. *J Physiol.* 1997 Sep 1;503 (Pt 2):277-83.
163. Montenegro RA, Farinatti PD, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett.* 2011 Apr 17.
164. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1996 Oct;22(3):229-44.
165. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986 Aug;59(2):178-93.
166. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* 1991 Oct;261(4 Pt 2):H1231-45.
167. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol.* 2003 Oct;90(3-4):317-25.
168. Yeckel CW, Gulanski B, Zgorski ML, Dziura J, Parish R, Sherwin RS. Simple exercise recovery index for sympathetic overactivity is linked to insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Mar;41(3):505-15.
169. Billman GE. Heart rate response to onset of exercise: evidence for enhanced cardiac sympathetic activity in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Jul;291(1):H429-35.
170. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol.* 2002 Feb;92(2):446-54.
171. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):831-8.

Escala visual analógica (EVA). Questões sobre o apetite e desejo por específicos tipos de alimentos

Quanto de fome você está sentindo?

Eu não estou com _____ **Estou com muita fome**
nenhuma fome

Quanto saciado você está se sentindo?

Eu estou completamente cheio _____ **Eu não consigo**
comer mais nenhum pedaço

Você gostaria de comer algo salgado?

Não, nada _____ **Sim, muito**
mesmo

Você gostaria de comer algo doce?

Não, nada _____ **Sim, muito**
mesmo

Você gostaria de comer algo saboroso?

Não, nada _____ **Sim, muito**
mesmo

Adaptado de Flint et al. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. International Journal of Obesity (2000) 24, 38-48.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntári(o,a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução. nº 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,.....

....., tendo sido convidad(o,a) a participar como voluntári(o,a) do estudo **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) associada à prática de exercício físico sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas de apetite em obesos**, recebi do Sr Prof. Rafael Ayres Montenegro, do Departamento de Educação Física, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a examinar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua associada à prática de exercício físico sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas de apetite.
- Que a importância deste estudo é a de verificar se a ETCC surtirá efeito sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensações subjetivas de apetite dos indivíduos em repouso e após exercício feitos em bicicleta ergométrica.
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: O desejo pelo alimento e a fome serão diminuídos após a aplicação da ETCC bem como após o exercício. Além disso, a aplicação de ETCC modulará as respostas cardíacas em repouso e após o exercício.
- Que esse estudo começará em Setembro de 2009 e terminará em Janeiro de 2011.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: será aplicado a ETCC sobre o couro cabeludo dos participantes enquanto é registrado o comportamento cardíaco bem como será coletada a sensação subjetiva do apetite tanto em repouso quanto após exercício submáximo.
- Que eu participarei das seguintes etapas: Eu participarei de todas as etapas.
- Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são as seguintes: Realização da técnica de estimulação transcraniana magnética repetitiva (ETMr).
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: Eu poderei sentir formigamentos ou coceiras no couro cabeludo que não se prolongarão por mais que 30 segundos durante a estimulação elétrica bem como náuseas ou ânsia de vômito.
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: a minha participação no estudo não trará nenhum risco à minha saúde física ou mental.

- Que deverei contar com a seguinte assistência: Profissional de Enfermagem e Profissionais de Educação Física, sendo responsáveis por ela : O próprio pesquisador.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: colaborar para que alguns mecanismos possam ser desvendados em relação à obesidade.
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: Eu serei acompanhado por profissionais da área da enfermagem e educação física em todos os momentos da realização do estudo.
- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(o,a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Rafael Ayres Montenegro

Instituição: Universidade Federal de Alagoas

Endereço Av. Luiz Ramalho de Castro. Nº:1085 Bairro:Jatiúca CEP57036-380

Cidade:Maceió/AL

Telefones p/contato:8812-6066/3357-5026

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas:

Prédio da Reitoria, sala do C.O.C. , Campus A. C. Simões, Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041

Maceió,

<p>(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)</p>	<p>Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)</p>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 12/11/2009

Senhor (a) Pesquisador (a), Alexandre Hideki Okano
Rafael Ayres Montenegro

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 12/11/2009 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 017262/2009-09 sob o título, **efeitos da estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) sobre as concentrações as séricas de leptina em humanos obesos** vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

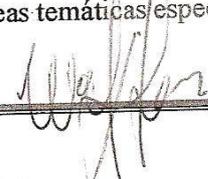
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra – referidas. Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido. (*) Áreas temáticas especiais


 Dr. Walter Matias Lima
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa