



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Educação Física

JAVIER BEDOYA CASTAÑO

**EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTINUA (ETCC) NA VARIABILIDADE VENTILATÓRIA DURANTE O TESTE
ERGOESPIROMÉTRICO E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES
HIPERTENSOS RESISTENTES**

Campinas

2023

JAVIER BEDOYA CASTAÑO

**EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTINUA (ETCC) NA VARIABILIDADE VENTILATÓRIA DURANTE O TESTE
ERGOESPIROMÉTRICO E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES
HIPERTENSOS RESISTENTES**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Educação Física da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de mestre em Educação
Física, na área de Atividade Física Adaptada**

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO RODRIGUES

**ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO JAVIER BEDOYA CASTAÑO, E
ORIENTADA PELO PROF. DR. BRUNO
RODRIGUES**

Campinas

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Educação Física
Andréia da Silva Manzato - CRB 8/7292

B391e Bedoya Castaño, Javier, 1993-
Efeitos agudos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na variabilidade ventilatória durante o teste ergoespirométrico e modulação autonômica em pacientes hipertensos resistentes / Javier Bedoya Castaño. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Bruno Rodrigues.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física.

1. Hipertensão. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Teste de esforço. 4. Doenças cardiovasculares. I. Rodrigues, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma:

Acute effects of transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) on ventilatory variability during cardiopulmonary exercise test and autonomic modulation in resistant hypertensive patients

Palavras-chave em inglês:

Hypertension
Transcranial direct current stimulation
Exercise test
Cardiovascular diseases

Área de concentração: Atividade Física Adaptada

Títuloção: Mestre em Educação Física

Banca examinadora:

Bruno Rodrigues [Orientador]
Nathalia Bernardes
Lígia de Moraes Antunes Correa

Data de defesa: 17-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Educação Física

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8930-8524>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8573984907256920>

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JAVIER BEDOYA CASTAÑO

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO RODRIGUES

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. BRUNO RODRIGUES**
- 2. PROFA. DRA. NATHALIA BERNARDES**
- 3. PROFA. DRA. LÍGIA DE MORAES ANTUNES CORREA**

Programa de Pós-graduação em Educação Física da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

DATA: 17 de Novembro de 2023

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Apesar do surgimento de novas terapias farmacológicas, a abordagem para tratar a hipertensão arterial resistente (HAR) continua sendo um desafio. Nesse sentido, ferramentas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como uma terapia promissória adjuvante. Respostas do sistema cardiopulmonar frente ao esforço físico incremental fornecem informações valiosas de diagnóstico e prognóstico em pacientes com doenças cardiopulmonares. Portanto, este estudo avaliou a variabilidade ventilatória e modulação autonômica durante um teste de exercício cardiopulmonar em pacientes hipertensos resistentes, bem como os efeitos de uma sessão de ETCC em parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e autonômicos durante o exercício incremental. Idosos (69 ± 7 anos; M (53%)) diagnosticados com HAR verdadeira ($n = 13$) foram aleatoriamente designados para participar de sessões de cruzamento SHAM e ETCC ânodica (20 min) no córtex motor primário esquerdo (1 semana de diferença entre sessões). O tipo de intervenção foi duplo cego (voluntário-pesquisador). Após estimulação cerebral (estimulador de corrente constante – *DC Stimulator Plus; NeuroConn*), os voluntários realizaram um teste de exercício cardiopulmonar (protocolo em rampa 7,5 a 15 Watts/min - ciclo ergômetro), para avaliar a resposta ventilatória e cardiovascular (FC e PA) ao exercício. No momento basal (antes da ETCC e SHAM) e após o exercício foram medidas variáveis hemodinâmicas periféricas (dispositivo digital de fotopletismografia - *Finometer, Software Beatscope*), centrais (tonometria de aplanção – *Sphymocor*) e autonômicas (análise espectral do sinal de PA pulso a pulso, no domínio do tempo e da frequência - *Transformada Rápida de Fourier*). Os resultados deste estudo demonstraram que uma sessão de ETCC melhorou o consumo de oxigênio pico, a eficiência e variabilidade ventilatória, atenuou o aumento da PA sistólica máxima durante o exercício, assim como melhorou a frequência cardíaca de recuperação, modulação autonômica cardíaca e periférica, e parâmetros hemodinâmicos centrais em comparação com intervenção SHAM em hipertensos resistentes. Em conclusão, uma sessão de ETCC por 20 minutos melhorou a resposta pressórica e ventilatória durante o esforço físico em hipertensos resistentes, bem como potencializou a reentrada vagal e atenuou o aumento da pressão arterial central, provavelmente pela melhora da modulação autonômica observada em comparação a intervenção SHAM.

Palavras-chave: Hipertensão arterial resistente; Modulação autonômica; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Teste de exercício cardiopulmonar.

ABSTRACT

Despite the emergence of new pharmacological therapies, the approach to treating resistant arterial hypertension (HAR) remains a challenge. In this sense, tools such as transcranial direct current stimulation (tDCS) emerge as an adjuvant promising therapy. Responses of the cardiopulmonary system to incremental physical exertion provide valuable diagnostic and prognostic information in patients with cardiopulmonary diseases. Therefore, this study evaluated ventilatory variability and autonomic modulation during a cardiopulmonary exercise test in elderly resistant hypertensive patients, as well as the effects of a tDCS session on ventilatory, hemodynamic and autonomic parameters during incremental exercise. Elderly subjects (69 ± 7 years; W (53%)) diagnosed with true RHT ($n = 13$) were randomly assigned to participate in SHAM crossover sessions and anodal tDCS (20 min) over the left primary motor cortex (1 week difference between sessions). The type of intervention was double blind (volunteer-researcher). After brain stimulation (constant current stimulator – DC Stimulator Plus; NeuroConn), the volunteers performed a cardiopulmonary exercise test (ramp protocol 7.5 to 15 Watts/min - ergometer cycle), to assess the ventilatory and cardiovascular response (HR and BP) to exercise. At baseline (before tDCS and SHAM) and after exercise, peripheral hemodynamic variables (digital photoplethysmography device - Finometer, Beatscope Software), central hemodynamic variables (applanation tonometry - Sphymocor) and autonomic variables (spectral analysis of the BP signal pulse by pulse, in the time and frequency domain - Fast Fourier Transform) were measured. The results of this study demonstrated that a tDCS session improved peak oxygen consumption, ventilatory efficiency and variability, attenuated the increase in maximum systolic BP during exercise, as well as improved recovery heart rate, cardiac and peripheral autonomic modulation, and central hemodynamic parameters compared with SHAM intervention in resistant hypertensive subjects. In conclusion, a session of tDCS for 20 minutes improved the pressure and ventilatory response during physical exertion in resistant hypertensive patients, as well as potentiating vagal reentry and attenuating the increase in central arterial pressure, probably due to the improvement in autonomic modulation observed in comparison to the SHAM intervention.

Keywords: Resistant arterial hypertension; Autonomic modulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Cardiopulmonary exercise test.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. Hipertensão arterial resistente (HAR)	9
1.1. Reflexo respiratório e sistema nervoso autonômico.....	13
1.2. Variabilidade respiratória	15
1.3. Teste de exercício cardiopulmonar.....	17
1.4. Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	18
2. OBJETIVO	21
1.1 Geral.....	21
1.2 Específicos	21
3. METODOLOGIA	22
3.1. População de estudo	22
3.2. Desenho e sequência experimental.....	23
3.3. Métodos.....	24
3.3.1. Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).....	24
3.3.2. Teste ergoespirométrico	24
3.3.3. Determinação da ocorrência de ventilação periódica durante o exercício	25
3.3.4. Cálculo da variabilidade ventilatória durante o exercício no domínio do tempo	26
3.3.5. Registro de pressão arterial batimento a batimento.....	26
3.3.6. Modulação autonômica cardiovascular	27
3.3.7. Determinação da pressão arterial central e índice de amplificação (Aix)	27
3.3.8. Avaliação de parâmetros clínicos.....	28
3.3.9. Análise estatística	28
4. RESULTADOS	29
4.1. Artigo	29
5. CONCLUSÃO	56
6. REFERÊNCIAS	57
ANEXOS.....	70

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hipertensão arterial resistente (HAR)

Segundo o conceito de hipertensão arterial (HA) preconizada pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, o indivíduo que apresentar, de forma crônica, níveis de pressão arterial (PA) acima de 140 e/ou 90 mmHg encaixa-se nos parâmetros da HA (1). De modo geral, existem alguns fatores de risco que acompanham pacientes com HA, como a obesidade, diabetes melito, hipercolesterolemia e tabagismo (2). Nesse sentido, compreende-se que a HA é uma doença multifatorial, que atinge aproximadamente 36 milhões de adultos brasileiros e em torno de 60% da população de idosos do Brasil (1,3).

Em decorrência da HA não controlada, seja por meios farmacológicos ou não farmacológicos, podem ocorrer pioras na saúde do indivíduo hipertenso, o que pode ser denominado de lesão em órgãos alvo, pois em virtude do aumento da PA nos vasos sanguíneos, outros sistemas do organismo sofrem prejuízos quanto suas funções ou até mesmo estruturas, como o aumento da rigidez arterial, doença renal e a hipertrofia ventricular (4).

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida pelo Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Arterial Resistente, como aquela pressão arterial que permanece acima dos níveis pressóricos recomendados ($\geq 140/90$ mmHg), com o uso de 3 medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes em doses máximas preconizadas e administrados com frequência, incluindo um diurético; ou aqueles níveis pressóricos que permanecem controlados com 4 ou mais medicamentos anti-hipertensivos (hipertensão arterial resistente controlada) (5). A HAR é frequentemente associada a aqueles hipertensos que apresentam alto risco cardiovascular (5,6).

A prevalência da HAR não está totalmente clara devido aos diferentes critérios utilizados na identificação da HAR nos diversos estudos epidemiológicos. Estudos populacionais observacionais têm calculado indiretamente que aproximadamente 15-18% dos adultos hipertensos diagnosticados são hipertensos resistentes ao tratamento farmacológico (5,7). Entretanto, esses estudos não avaliaram o diagnóstico da HAR de forma sistematizada com o intuito de excluir causas secundárias de hipertensão arterial resistente, hipertensão arterial do jaleco branco ou inconsistência na aderência ao tratamento (8,9). No estudo ALLAHAT, um ensaio clínico randomizado, duplo cego e com controle ativo, com uma mostra

de 33,357 adultos hipertensos, com diversidade étnica e seguimento de tratamento farmacológico por 5 anos, foi determinado que 50% dos hipertensos precisavam 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes para o tratamento (10). Provavelmente, um dos estudos com análise mais rigorosa para tal propósito seja o estudo retrospectivo Brimingham, no qual foi feito um acompanhamento por pelo menos 6 meses a adultos hipertensos de difícil controle antes de ser diagnosticados como pacientes hipertensos resistentes verdadeiros. Dos quais, 9,5% foram resistentes ao tratamento de 5 ou mais medicamentos anti-hipertensivos (hipertensos refratários) (11).

Um estudo conduzido pelo ambulatório especializado em HAR no HC-UNICAMP verificou que 31% dos pacientes hipertensos resistentes são refratários ao tratamento anti-hipertensivo (12). Além disso, desde 2002, tem se observado gradativa redução do percentual de “hipertensão resistente verdadeira” e hipertensão refratária, provavelmente por adotarmos os critérios semelhantes aos de Birmingham desde 2006. Outros estudos sustentam estas informações, indicando uma prevalência reconhecida entre 5 e 15% (13), mostrando, de fato, um crescimento na prevalência durante as últimas décadas, passando de 5,5% para 8,5% e, subsequentemente, para 11,8% entre os anos de 2005 e 2009 (11,14,15). Segundo o mais recente posicionamento brasileiro sobre hipertensão resistente, a prevalência da HAR no Brasil é aproximadamente 12% dos adultos hipertensos excluindo-se a pseudoresistência corroborada pelo MAPA (5).

De acordo com o primeiro posicionamento brasileiro sobre a HAR, o diagnóstico começa com a exclusão da pseudoresistência, que pode ser devida a leitura incorretas da PA, prescrição de tratamento farmacológico inadequado, incluindo medicamentos e suas doses (6), falta de adesão as orientações médicas, tanto em relação aos medicamentos quanto as mudanças no estilo de vida, assim com a presença da hipertensão do jaleco branco (16), que pode ser descartada por meio da realização da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) durante 24 horas (17).

A HAR é uma condição clínica multifatorial que resulta em um prognóstico desfavorável quando comparada à hipertensão arterial controlada (18). Os mecanismos de resistência aos medicamentos anti-hipertensivos não estão completamente claros, podendo, portanto, ser modulados por diversos fatores interligados como alterações do sistema nervoso autônomo, principalmente pela hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS); desequilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (19–21); aumento do volume

sanguíneo (22), disfunção endotelial (23–25); e incremento da resistência vascular periférica (26). Nos últimos tempos, a apneia obstrutiva do sono (27,28), alterações no metabolismo da insulina (29) e estados inflamatórios crônicos (30–32) também tem sido mecanismos associados à resistência ao tratamento na hipertensão arterial. Além disso, já foi demonstrado o envolvimento das adiponectinas com a falta do controle pressórico nestes pacientes e correlação com lesões de órgãos-alvo, além de associação com polimorfismos genéticos nos genes da adiponectina (33) e leptina (34).

A hiperatividade do SNS é um achado comum em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HA) e contribui para o início, manutenção e progressão da doença (35). Evidências obtidas tanto em modelos animais quanto em humanos indicam que, embora a disfunção do sistema nervoso parassimpático permaneça relativamente estável conforme os níveis pressóricos se elevam, a ativação simpática sofre progressivos incrementos (36,37). De fato, vários estudos demonstram que a ativação do SNS aumenta proporcionalmente com os estágios da HA e a hiperatividade simpática está presente independentemente do tipo de medida da PA, de consultório ou ambulatorial (38–40). Nós acreditamos que a coexistência e interação da hiperatividade simpática juntamente com demais mecanismos, como a expansão volêmica, seriam os principais envolvidos na fisiopatologia da hipertensão resistente (41).

Muitos métodos para a avaliação da funcionalidade da atividade nervosa simpática foram desenvolvidos para caracterizar as alterações tônicas e reflexas do sistema nervoso autônomo em humanos. Embora a medida de norepinefrina plasmática represente uma ferramenta útil para avaliar a função simpática, a gravação direta da atividade nervosa simpática através da microneurografia tem sido considerada o padrão ouro de medida pela sua especificidade, bem como por correlacionar-se com altos níveis plasmáticos, renais e cardíacos de norepinefrina (42–44). Além disso, a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, como medida da modulação autônoma cardíaca e vascular, tem evidenciado importante valor prognóstico em pacientes hipertensos (45,46).

No que tange à função autônoma de pacientes com HAR, um estudo avaliando a variabilidade da frequência cardíaca revelou que indivíduos com HAR apresentam um prejuízo do balanço autônomo cardiovascular em favor do aumento da modulação simpática – associada à presença de diabetes tipo II, obesidade e níveis reduzidos de adiponectina (47). No primeiro estudo que avaliou a atividade nervosa simpática (microneurografia) em pacientes com HAR, os autores demonstraram que esses indivíduos apresentavam um nível de atividade

simpática que não só era nitidamente superior à dos controles normotensos, mas também cerca de 50% maior do que o observado em pacientes hipertensos essenciais com PA controlada. Dessa forma, os autores concluem que não só fatores hemodinâmicos, mas também os neurogênicos participam do aumento do risco cardiovascular apresentado por pacientes hipertensos resistentes (48).

Neste contexto, face à hiperatividade simpática mais pronunciada em pacientes com HAR e devido a sua origem multifatorial, há várias condições subjacentes, entre as quais: idade avançada (49); disfunção renal (50); obesidade (51); ingestão inadequada de sódio (52); e ativação neuro-humoral decorrente de estresse mental (53) e depressão psíquica (54). O transtorno depressivo, por sua vez, é um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular e está associado à hiperatividade do eixo hipotálamo-glândula pituitária-medula adrenal e, consequentemente, aumento da atividade simpática (55).

Por fim, a queda de PA com uso de bloqueadores ganglionares foi evidenciada em pacientes hipertensos obesos e com idade avançada, sugerindo que nesse perfil de indivíduos o tônus simpático contribui fortemente para regulação da PA (56). Dessa maneira, estudos de longo prazo tentando entender os mecanismos que proporcionam a hiperatividade do SNS permitiram o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da resistência à terapia anti-hipertensiva (29,57).

O tratamento farmacológico da HAR não está totalmente estabelecido, porém busca-se atingir uma pressão arterial de consultório de <130/80 mmHg como meta. (1). A prescrição farmacológica na HAR procura influir em todos os potenciais mecanismos associados à doença. Por tanto, estão sendo desenvolvidas novas abordagens terapêuticas para complementar o tratamento farmacológico e melhorar o controle da pressão arterial em hipertensos resistentes. Uma dessas abordagens envolve a estimulação dos barorreceptores localizados no seio carotídeo e reguladores do sistema nervoso parassimpático, promovendo bradicardia e redução do volume sanguíneo pelo aumento da excreção renal de sódio e água. Evidência recente tem mostrado que esse tipo de estimulação crônica pode ser benéfico como um complemento ao tratamento da HAR, até mesmo influenciando na redução da quantidade de medicamentos necessários no esquema anti-hipertensivo (58,59).

Embora terapias invasivas tenham sido desenvolvidas para o tratamento de HA não controlada, a modulação da hiperatividade simpática ainda permanece como desafio como o objetivo de atingir um controle efetivo dos níveis da pressão arterial (60).

1.1. Reflexo respiratório e sistema nervoso autonômico

A respiração tem como função principal a troca de gases com o ar atmosférico, captando oxigênio e expelindo dióxido de carbono, através da função involuntária e/ou voluntária dos músculos respiratórios. O sistema nervoso central exerce o controle da função respiratória. No tronco encefálico se localiza o centro respiratório responsável pela ritmogênese respiratória, gerada por neurônios do tronco encefálico e transmitida por uma rede de interneurônios e neurônios pré-motores para os neurônios motores respiratórios, determinando um padrão de contração muscular (61). O padrão respiratório é ativo durante a inspiração (entrada do ar), pelo aumento da atividade dos neurônios motores envolvidos na musculatura diafragmática e intercostais externos, e passivo na expiração (saída do ar) em condições de repouso (eupneia), facilitada pelo relaxamento desses músculos. Em algumas situações, por exemplo durante um esforço físico, o volume corrente de ar aumenta, e o padrão expiratório se torna ativo, com aumento da atividade motora dos músculos abdominais e intercostais internos (62).

Em condições normais a pressão dos gases arteriais (CO_2 e O_2) permanecem estáveis graças às flutuações e adaptabilidade da ventilação (volume corrente e frequência respiratória) frente aos diferentes comportamentos e demandas metabólicas experimentadas por um indivíduo. Estes ajustes que ocorrem no sistema respiratório são possíveis devido à comunicação permanente entre os sensores moduladores da atividade respiratória e os centros superiores do controle respiratório (63–65).

Os quimiorreceptores centrais e periféricos, receptores de distensão pulmonar e receptores de irritação são sensores essenciais na modulação da atividade respiratória. Os quimiorreceptores são um conjunto especializado de células neuroepiteliais sensíveis as mudanças das pressões de CO_2 assim como a alterações do pH no sangue e/ou no líquido cefalorraquidiano (62). Os quimiorreceptores periféricos localizados principalmente nos corpúsculos aórticos e carotídeos são despolarizados em situações de hipercapnia e acidose, e levam informação através de neurônios aferentes vias nervos glossofaríngeo e vago (IX e X pares cranianos, respectivamente) ao núcleo do trato solitário (NTS), a partir do qual por vias encefálicas se promovem a ativação de reflexos respiratórios para restaurar os níveis fisiológicos adequados (62,64).

Quimiorreceptores tanto centrais como periféricos têm interconexão com o sistema nervoso autonômico, desde que a despolarização desses sensores aumenta a atividade nervosa simpática diretamente e via neurônios aferentes comuns a níveis encefálicos provocando

respostas respiratórias e autonômicas, como aumento na atividade motora inspiratória e expiratória ativa, frequência respiratória e fluxo simpático (66). Esse aumento do fluxo simpático causa incrementos na PA que é imediatamente regulada pelo feedback do barorreceptor, que são mecanorreceptores localizados principalmente no seio carotídeo e no arco da aorta e são sensíveis a variações bruscas da PA. A estimulação desses mecanorreceptores tem efeito na respiração, aumentando o tempo de expiração, causado pela diminuição da frequência respiratória (65,67). Por outro lado, o incremento da atividade respiratória, aumenta a descarga de sinais aferentes dos receptores de distensão pulmonar que tem efeito reflexo inibitório da atividade do fluxo parassimpático cardiovagal, incrementando a frequência cardíaca, e assim, contribuindo para elevar a PA e o débito cardíaco. Esses aumentos da frequência cardíaca também são provocados por conexões inibitórias diretas entre os núcleos respiratórios e os neurônios pré-ganglionares cardiovagais no bulbo raquidiano (figura 1) (65).

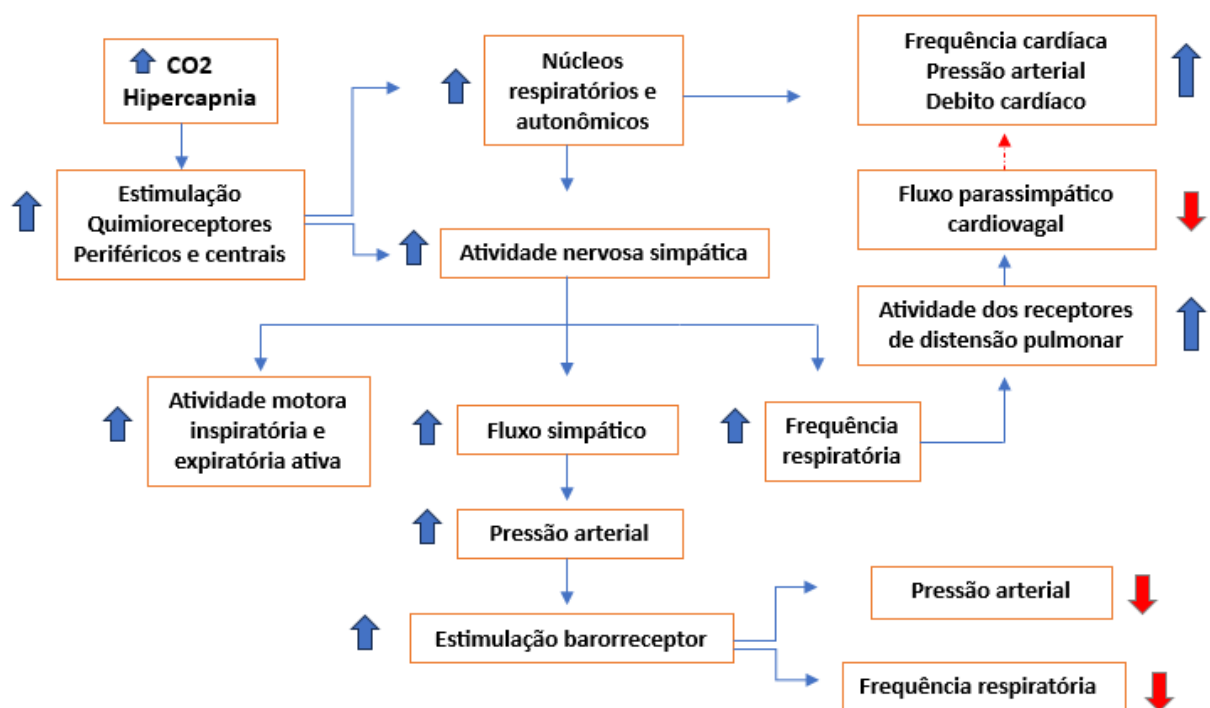


Figura 1: Regulação da respiração e fluxos autonômicos por quimiorreceptores (65).

Portanto, a resposta do sistema nervoso autonômico à estimulação quimiorreceptora representa o efeito da influência excitatória do quimiorreflexo e a influência inibitória dos aferentes barorreceptores e pulmonares (65,68). Além disso, neurônios de ordem superior

podem enviar projeções para neurônios na região medular ventral, na qual existe uma sobreposição e interconectividade entre neurônios geradores de atividade simpática e da rede respiratória sugerindo um oscilador cardiorrespiratório comum (66,69–71).

A atividade dos neurônios pré-simpáticos acoplados a respiração tem se visto sincronizada com atividade motora dos músculos respiratórios no ciclo respiratório, aumentando a frequência de disparos durante a fase inspiratória inicial, assim como na fase expiratória ativa durante desafios metabólicos, como hipóxia e hipercapnia. Isso sugere que os mecanismos de acoplamento respiratório-simpático regulam dinamicamente a atividade simpática. Da mesma maneira, também é pensado que esses mecanismos podem ser susceptíveis a plasticidade e assumir uma modulação relacionada à respiração anormal no fluxo simpático em condições patológicas, como nas doenças cardiovasculares crônicas, por exemplo, na HA, apneia obstrutiva do sono (AOS) e insuficiência cardíaca (66,67).

A HA está associada à AOS, um transtorno respiratório caracterizado por apresentar uma obstrução recorrente completa e parcial das vias aéreas superiores durante os ciclos naturais do sono. Essa obstrução de vias aéreas superiores reduz periodicamente as concentrações de O₂ (hipoxia) e aumentam os níveis de CO₂ (hipercapnia) no sangue, o que consequentemente estimula os quimiorreceptores periféricos e gera taquipneia, fragmentações do sono, assim como aumentos da atividade simpática, sustentados ainda no período da vigília (72–74). Sujeitos com hipertensão arterial, AOS e insuficiência cardíaca leve e moderada, apresentam um tono simpático e níveis de pressão arterial elevados, porém essas alterações não tem se visto associadas com valores da ventilação em repouso (75–77). A estabilidade da ventilação mesmo que os níveis da atividade simpática permaneçam elevados, acontece provavelmente por compensações dos quimiorreceptores centrais que poderiam estar influenciando no controle da respiração. Enquanto o tono simpático permanece aumentado pelo incremento sustentado da atividade dos corpos carotídeos que suprimem a atividade do barorreflexo e aumenta a estimulação de neurônios pré-simpáticos medulares ventrolaterais por via excitatória direta do núcleo do trato solitário (76,78). Nesse sentido, se poderia explicar um acoplamento abnormal cardiorrespiratório central existente nesse tipo de doenças.

1.2. Variabilidade respiratória

A variabilidade da atividade respiratória é um parâmetro fundamental na regulação do sistema respiratório. Durante diferentes situações perturbadoras ocasionais que o sistema respiratório pode experimentar, variações aleatórias da resposta respiratória podem ocorrer com

o intuito de atingir adequadamente as demandas ambientais. Esse tipo de respostas permite desafiar o sistema e treinar a sua capacidade de sensibilidade para se adaptar a diferentes circunstâncias (64). Por tanto, adaptações dos processos de controle do sistema respiratório em resposta a essas perturbações garantem a estabilidade dinâmica do sistema. Por outro lado, uma variabilidade respiratória excessivamente aleatória e ou reduzida, são características de uma regulação respiratória deficiente e não saudável (79). Essas duas características são sinais de um desacoplamento dos processos de controle da respiração e o reflexo de um sistema pouco flexível e adaptável ao ambiente (64).

Uma manifestação da variabilidade respiratória alterada é a respiração periódica, caracterizada pela alternância de períodos de hipopnéia e hiperpnéia, durante a realização de um exercício progressivo máximo, é a redução do volume corrente devido a oscilações em unidades respiratórias centrais (80); é um sinal de instabilidade do sistema de controle respiratório, que também pode ocorrer em repouso antes do exercício (81). A respiração periódica foi a primeiramente descrita há dois séculos (82,83) e é detectada durante o exercício em indivíduos normais com um amplo perfil de risco cardiovascular (84), em sujeitos com doença cardiovascular, em pacientes que passaram por transplante de fígado e pacientes com anemia (80). No entanto, a ventilação periódica durante o exercício é, acima de tudo, reconhecida em pacientes com insuficiência cardíaca com reduzida fração de ejeção (84–89).

Este fenômeno está presente em 17-51% dos pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (90) e sua ocorrência parece estar diretamente associada com o aumento de risco de morte por eventos cardiovasculares nesta população (87,89,91,92). Leite et al. (89) observaram que 29,7% dos pacientes com insuficiência cardíaca avaliados apresentavam ventilação periódica durante o exercício. Nestes pacientes o risco para morte por eventos cardiovasculares foi significativamente maior e a taxa de sobrevivência significativamente menor, quando comparados ao grupo que não apresentava tal comportamento ventilatório (89). Deste modo, tem sido sugerido que a ventilação periódica durante o exercício também se caracteriza como um importante marcador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca.

Até agora, estudos que explicam a possível fisiopatologia da ventilação periódica durante o exercício sugerem que possa ser gerada por: atraso circulatório (tempo de circulação prolongado do pulmão para o cérebro e quimiorreceptores levando ao atraso na transferência de informações); redução do débito cardíaco; prejuízo hemodinâmico em repouso e durante o exercício; aumento da sensibilidade de quimiorreceptores centrais e periféricos; maior

hiperatividade simpática; comprometimento do reflexo barorreflexo; mecanismos não periféricos mediados por quimiorreceptores; congestão pulmonar; e sinalização ergoreflexa (81).

1.3. Teste de exercício cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar ergoespiométrico continua sendo uma ferramenta extremamente durável e versátil, que permite avaliar a função e capacidade de desempenho do sistema cardiopulmonar e do metabolismo (93). Além disso, é um procedimento não invasivo que fornece informações valiosas de diagnóstico e prognóstico em pacientes com doenças cardiopulmonares. Nos últimos anos, tem sido demonstrado que diversos parâmetros avaliados pelo teste ergoespiométrico são preditores independentes de mortalidade para pacientes com doenças cardiovasculares (94). Dentre eles, destacam-se o consumo de oxigênio pico (VO_2 pico), a inclinação da curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope), curva da eficiência ventilatória no consumo de oxigênio (OUES) e a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração durante o repouso (PetCO_2) (94). No entanto, mais recentemente, tem surgido o interesse por outros parâmetros ventilatórios, como a ventilação periódica observada durante o esforço progressivo.

Apesar da relevância clínica potencial da ventilação periódica, a sua identificação durante o exercício apresenta algumas limitações, por se tratar de uma avaliação qualitativa que pode subestimar o diagnóstico de pacientes que apresentam comportamento oscilatório da ventilação pulmonar (89,95). Sendo assim, a adoção de métodos de investigação capazes de não somente de identificar, mas também quantificar e estratificar o comportamento oscilatório da ventilação pulmonar durante o esforço, pode aprimorar a avaliação destes pacientes. Dentre os métodos capazes de quantificar a variabilidade ventilatória durante o exercício, alguns autores propuseram a avaliação pelo método linear de análise no domínio do tempo, incluindo o desvio padrão de todos os intervalos (SD), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos adjacentes (RMSSD) da ventilação pulmonar e de seus principais determinantes, frequência respiratória (FR), tempo total do ciclo respiratório (T_{tot}) e volume corrente (V_t) (96–98). Adicionalmente, Castro et al. (96) observaram que os índices de variabilidade da VE e FR durante o exercício progressivo se correlacionam negativamente com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca. Apesar disso, os parâmetros de variabilidade ventilatória, bem como sua associação com a ventilação periódica, ainda não foram estudados em pacientes com HAR.

1.4. Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Conforme supracitado, a fisiopatologia da HAR tem sido estudada nos últimos anos, delineando vários mecanismos como potenciais causadores dessa condição multifatorial, entre os quais o sistema nervoso central e o SNA (99). Nesse contexto, já foi demonstrada a redução de variáveis hemodinâmicas, como a PA média e frequência cardíaca, frente a estímulos elétricos aplicados diretamente ao córtex cerebral, sendo o sistema nervoso simpático considerado o mediador desse processo (100,101). Um estudo clínico avaliou a estimulação transcraniana direta na região cortical, controlada por placebo, e observou a redução da PA sistólica e diastólica (102). Portanto, técnicas não invasivas de estimulação cerebral, como a ETCC no córtex cerebral, parece ter potencial para pacientes hipertensos (103,104).

O uso dessa terapia tem fornecido informações relevantes sobre a excitabilidade cortical em indivíduos saudáveis, assim como, avanços em tratamentos de diversas condições clínicas (105). A ETCC é uma ferramenta não invasiva que baseia-se na aplicação de uma corrente elétrica direta entre dois eletrodos (cátodo e ânodo) colocados sobre o couro cabeludo e tábua óssea em áreas de interesse subjacentes no córtex cerebral. Durante a estimulação, uma corrente elétrica de baixa intensidade (2 mA) é aplicada em áreas pré-estabelecidas no couro cabeludo (106,107).

As alterações do potencial de repouso transmembrana modulam a frequência de disparos da célula neuronal, sendo seus efeitos dependentes da polaridade da mesma, por tanto, quando se aplica estimulação anódica, a atividade cortical aumenta, enquanto que com a estimulação catódica, essa atividade diminui (108). Desta forma, esta técnica de estimulação (ETCC) permite o aumento ou diminuição da excitabilidade cortical sem induzir a gênese de novos potenciais de ação. Possui vantagens, tais como: técnica não invasiva, indolor e segura, facilidade de aplicação dos estímulos, o equipamento pode ser facilmente transportado, é uma alternativa terapêutica com boa relação custo benefício e sua forma simulada (sham) pode ser utilizada eficientemente em estudos duplo-cegos (109). Além disso, já revisões sistemáticas tem demonstrado que a ETCC apenas apresenta efeitos adversos leves e transitorios (110).

As técnicas de estimulação cerebral não invasiva têm se revelado úteis para o entendimento do controle cortical do sistema nervoso simpático, embora os estudos envolvendo a ETCC sejam escassos. Alguns trabalhos evidenciaram potencial alteração do controle autonômico cardíaco com o uso de ETCC em indivíduos saudáveis. A VFC – frequentemente usada para avaliação da modulação autonômica cardiovascular (111) – aumentou após a ETCC,

contribuindo para redução da modulação simpática para o coração (112,113). Adicionalmente, testando o efeito de uma única sessão de ETCC sobre o lobo temporal esquerdo, topograficamente mais próximo do córtex insular, Petrocchi et al. (114) observou aumento da modulação vagal em sujeitos saudáveis pareados por idade, sexo, níveis de ansiedade e depressão. De forma semelhante, uma sessão de ETCC aplicada no lobo temporal esquerdo aumentou a VFC em atletas, aumentando a modulação parassimpática e reduzindo a modulação simpática da frequência cardíaca. Consequentemente, o balanço simpatovagal diminuiu em repouso nesses sujeitos (112). Em outro estudo, quando aplicada uma sessão de ETCC em ciclistas, durante 20 minutos antes do exercício, foi possível observar um atraso na retirada vagal e melhor desempenho físico durante um teste de exercício incremental máximo (115).

A ETCC tem sido sugerida como uma potencial ferramenta terapêutica para o tratamento da HA, devido a sua capacidade de modular o SNA e reduzir a PA (104,116–119). Em um estudo cruzado controlado, com estimulação Sham, revelou redução de PA sistólica e diastólica, assim como, dos hormônios cortisol e adrenocorticotropina associados ao estresse e sistema nervoso simpático após ETCC (102). Entretanto, outro trabalho demonstrou que a estimulação cortical não alterou a modulação simpática e os parâmetros hemodinâmicos, entre eles PA e frequência cardíaca, em resposta à dor aguda (117). Esses achados negativos possivelmente são explicados pela inclusão de indivíduos saudáveis normotensos que, por apresentarem mecanismos compensatórios fisiologicamente ativos, impediram a variação da PA após a estimulação cortical (117). A depressão, condição frequente na HAR, também tem sido alvo da terapia ETCC, sendo que a melhora dos sintomas pode estar relacionada à redução de PA, frequência cardíaca e de biomarcadores pró-inflamatórios nos indivíduos HAR (120–122).

Recentemente, estudos do nosso grupo de pesquisa demonstrou redução da PA central e periférica associada a uma melhor modulação do sistema nervoso autonômico após ETCC tanto em pacientes HA quanto em indivíduos HAR. Rodrigues B. et al (118), em um estudo randomizado cruzado, controlado por um grupo sham, identificaram diminuição na PA sistólica e diastólica ambulatorial associada a menor modulação simpática e maior modulação vagal em pacientes HA após uma sessão de ETCC. No mesmo sentido, Rodrigues B. et al (119) em um estudo cruzado controlado, com estimulação Sham, por primeira vez demonstraram redução da PA associado a uma maior modulação cardíaca vagal após uma sessão aguda de ETCC em pacientes HAR, assim como diminuição na PA sistólica central, parâmetros relacionados a rigidez arterial (velocidade de onda de pulso e índice de aumento aórtico),

acompanhado de melhor controle autonômico em repouso após 10 dias de intervenção com ETCC nesses pacientes HAR (119).

Finalmente, apesar da crescente evidência sobre os efeitos das técnicas de estimulação cerebral em diversas populações, os mecanismos fisiológicos associados aos seus efeitos ainda não são amplamente compreendidos; por tanto, existe um grande potencial para investigar como a ETCC afeta o controle da PA, a modulação autonômica cardiovascular e como isso pode estar associado às variáveis ventilatórias, especialmente no contexto da HAR. Isso é particularmente relevante devido à dificuldade de controle da PA e ao uso frequente de múltiplos medicamentos anti-hipertensivos por parte desses pacientes.

2. OBJETIVO

1.1 Geral

Avaliar a variabilidade ventilatória e modulação autonômica durante um teste de exercício cardiopulmonar em pacientes hipertensos resistentes, bem como testar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em parâmetros ventilatórios durante o exercício e parâmetros hemodinâmicos e autonômicos após teste de exercício cardiopulmonar.

1.2 Específicos

Os objetivos específicos foram contemplados com a publicação do Artigo: *“Acute Transcranial Direct Current Stimulation (TdcS) Improves Ventilatory Variability and Autonomic Modulation in Resistant Hypertensive Patients. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2022 Mar; 297:103830”*. e apresentado como resultados.

3. METODOLOGIA

3.1. População de estudo

Os pacientes foram selecionados do Ambulatório de Hipertensão Resistente do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Durante os primeiros seis meses de seguimento, foi excluída a presença da hipertensão do jaleco branco pela monitorização ambulatorial de PA (MAPA) e adequada a terapia farmacológica, inclusive com rigoroso seguimento da adesão ao tratamento (contagem de comprimidos) e orientações dietéticas (123). Além disso, foram investigadas e excluídas as causas de hipertensão arterial secundária (hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, doença renal (estenose de artéria renal), e apneia obstrutiva do sono).

Os critérios de inclusão definidos para este estudo foram: homens e mulheres idosos diagnosticados com HAR, segundo as diretrizes internacionais mais recentes (6); capacidade para compreender, expressar verbalmente e responder perguntas; concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido; estar em acompanhamento regular pelo menos por 6 meses no ambulatório de HAR da UNICAMP e ter adesão as orientações médicas, tanto em relação aos medicamentos quanto as mudanças no estilo de vida.

Os critérios de exclusão deste estudo incluíram: história médica o sintomas clínicos indicativos de insuficiência cardíaca; valvulopatias ou afecções pericárdicas; nefropatias; hepatopatias; doenças autoimunes; portadores de miocardiopatias dilatadas, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica; marcapassos ou outros dispositivos elétrico-eletrônicos implantados no corpo; tabagismo ou uso de substâncias ilícitas; limitação física e/ou mental que impossibilite a realização de exercício físico; depressão psíquica significativa (com pontuação ≥ 17 na escala de Hamilton (124–126) e participação simultânea em outra pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Campinas, Brasil) - (número de aprovação: 6.023.354, CAAE : 86618317.0.0000.5404) (Anexo 1) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) -(número de registro: RBR-8n7c9p.stem).

3.2. Desenho e sequência experimental

O estudo foi realizado como um ensaio clínico randomizado controlado cruzado, sendo uma estimulação (*sham*) e a outra intervenção ETCC.

Este estudo compreendeu 13 pacientes com HAR, os quais foram distribuídos de forma aleatória para realizar: 1) Estimulação PLACEBO (*sham*) seguida do teste ergoespirométrico. 2) INTERVENÇÃO (ETCC) seguida do teste ergoespirométrico. A intervenção foi realizada aplicando ETCC na região cortical do cérebro com uma densidade de corrente de 0,06mA/cm² e intensidade de 2mA, com duração de 20 minutos. A estimulação placebo-*sham* teve os mesmos procedimentos que a intervenção ETCC, exceto pela corrente elétrica gerada, que foi fictícia. Os pacientes foram cegados aos tipos de estimulação, e a central de comando do equipamento permaneceu fora do alcance visual dos mesmos durante o estudo. Também, o profissional que realizou a estimulação desconheceu o fato de tratar-se de uso de placebo ou intervenção ETCC (Duplo Cego).

Todos os parâmetros clínicos, cardiovasculares, modulação autonômica cardiovascular, de rigidez arterial foram avaliados nos períodos basais, pré- ETCC e placebo-*sham*, bem como pós-teste ergoespirométrico, exceto pela avaliação dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios que foram determinados simultaneamente à ETCC e placebo, bem como durante o teste ergoespirométrico (Figura 2).

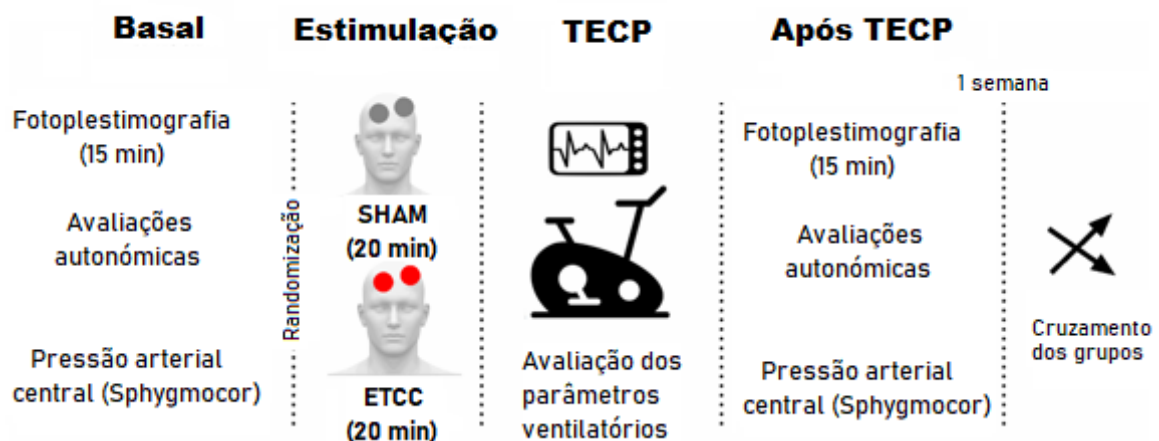


Figura 2: Desenho do estudo. ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

3.3. Métodos

3.3.1. Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

A ETCC foi aplicada seguindo todos os procedimentos válidos de controle conforme estudo de Cândida et al. (109). Para a estimulação, foram posicionados eletrodos de 35 cm² com esponjas embebidas em soro fisiológico no couro cabeludo dos participantes. O ânodo foi posicionado no correspondente do córtex motor primário a esquerda e o cátodo foi posicionado na região supra-orbital à direita, (de acordo à referência do Sistema Internacional de Eletroencefalografia). A estimulação foi feita por corrente elétrica direta por estimuladores galvano-farádico em uma densidade de corrente 0,06mA/cm² e intensidade de 2mA com duração de 20 minutos por sessão pelo equipamento DC Stimulation Plus modo SHAM (NeuroConn GmbH ®, Germany). Sendo que a estimulação *Sham* teve o posicionamento dos eletrodos nas mesmas disposições, porém a corrente elétrica foi desligada para que a mesma acomodação tátil fosse mantida.

A ETCC é capaz de induzir corrente elétrica a regiões específicas do cérebro e modular a excitabilidade cortical (127). Neste caso, a região motora do córtex cerebral é a área de estimulação considerada chave para a modulação de resposta simpática e, portanto, capaz de influenciar o sistema cardiovascular (128). A região do córtex motor primário (M1) foi escolhida como alvo para a ETCC visto ser um dos sítios de estimulação mais estudados na avaliação do sistema nervoso autônomo (129) e por estar associado ao controle bulbar cardiovascular e a neurônios medulares pré-ganglionares cardíacos (130). Tal escolha foi feita, porque esses parâmetros, em conjunto, potencialmente modulam o sistema nervoso simpático (129) e, portanto, regulam os níveis pressóricos.

3.3.2. Teste ergoespirométrico

A capacidade funcional foi avaliada pelo teste ergoespirométrico, realizado em ciclo ergômetro. Foi registrado o eletrocardiograma de repouso a partir das doze derivações padrão. A PA de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida, o participante colocou um bucal ou máscara para análise de gases e um *clip* nasal. Após 5 minutos de adaptação do VE (entre 8 e 15L/min), QR (entre 0,75 e 0,85) e o VO₂ (próximo a 3,5mL/kg/min, correspondente a 1 MET.) o teste foi iniciado.

Durante o teste de esforço, variáveis cardiovasculares foram avaliadas continuamente através de eletrocardiógrafo. A frequência cardíaca foi registrada no momento de repouso, ao

final de cada estágio do teste cardiopulmonar e nos minutos 1,2,3 e 4 na recuperação. A PA também foi avaliada no momento de repouso, a cada 2 min durante o teste de exercício e nos minutos 1,2,3 e 4 na recuperação. A PA foi aferida sempre pelo mesmo pesquisador. No local, houve equipamentos de emergência (desfibrilador e medicamentos), bem como profissionais capacitados para atender eventuais emergências.

Foi seguido protocolo de rampa com aumento constante de carga e velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão, com incrementos de 7,5 a 15 W/min, dependendo da carga máxima predita para cada paciente.

A capacidade aeróbica máxima foi avaliada pelo consumo de oxigênio pico (VO_2 pico), identificado na intensidade máxima do teste de exercício cardiopulmonar. O limiar anaeróbio foi identificado quando o voluntário atingiu o ponto em que o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e a pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO_2) obtiveram seus valores mais baixos antes de começarem a aumentar gradualmente, acompanhados de um aumento não linear no quociente respiratório (QR) (131). Enquanto que para a identificação do segundo limiar ventilatório, foi analisado o momento em que o voluntário atingiu o valor mínimo de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), antes de observar um aumento contínuo desse parâmetro, e também no ponto em que a pressão parcial máxima de dióxido de carbono no final da expiração (PetCO_2) foi alcançada, antes de começar a diminuir gradualmente essa resposta (132).

Para a determinação da inclinação da curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope) durante o exercício, foi utilizado os valores (respiração a respiração) de ventilação pulmonar (VE , L/min) e produção de dióxido de carbono (VCO_2 , L/min e mL/kg/min) coletados do início ao término do período de esforço; este parâmetro está associado com a eficiência ventilatória (133).

3.3.3. Determinação da ocorrência de ventilação periódica durante o exercício

Após a realização do teste ergoespirométrico, os valores de ventilação pulmonar (L/min), expressos em médias de 10s, foram transferidos para um software de planilha (Microsoft Excel) e convertidos em gráficos, onde os valores sequenciais de pico e vale relativos à ventilação pulmonar foram identificados, dando origem a ciclos respiratórios (89).

Realizou-se a determinação da ocorrência do fenômeno de ventilação periódica durante o exercício a partir dos critérios diagnósticos propostos por Leite et al. (89), assim descritos:

1. Presença de três ou mais oscilações regulares da ventilação pulmonar (claramente distinguíveis de ruídos na aquisição de sinais);
2. Regularidade definida como desvio padrão da duração de três ciclos respiratórios consecutivos $\leq 20\%$ do valor médio de duração dos ciclos;
3. Amplitude média das oscilações ventilatórias dos ciclos respiratórios ≥ 5 L/min.

3.3.4. Cálculo da variabilidade ventilatória durante o exercício no domínio do tempo

Os valores respiração a respiração de ventilação pulmonar (VE, L/min), tempo respiratório total (Ttot, s), frequência respiratória (FR, ciclos/min) e volume corrente (Vt, L/ciclo) expressos durante o exercício foram transferidos para um software de planilha (Microsoft Excel).

A variabilidade ventilatória no domínio do tempo, durante o exercício, de cada uma destas variáveis foi determinada pelo desvio padrão das diferenças entre todos os intervalos adjacentes (SD) e a raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre todos os intervalos adjacentes (RMSDD). Tendo em vista que a duração do teste poderia ter exercido importante influência sobre os resultados apresentados, ambos os cálculos foram normalizados pelo número de intervalos exibidos por cada um dos pacientes durante o exercício (SD/n e RMSDD/n, respectivamente) (96–98).

3.3.5. Registro de pressão arterial batimento a batimento

Com o paciente deitado, em repouso, ondas contínuas de PA foram obtidas por um equipamento digital de fotopletismografia (Finometer®, Finapres médica Sistema BV, Holanda). Para isso, foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita do participante e o sinal das ondas de PA adquiridos e arquivados durante 20 minutos simultaneamente no próprio equipamento Finometer e em um computador com sistema de aquisição de sinais biológicos (AT/MCA-CODAS (DATAC Instruments Inc., Akron, Ohio, EUA). A frequência de amostragem de sinais foi de 1000 Hz. Os dados armazenados foram submetidos a uma rotina de análise para fornecer dados de variabilidade da PAS e da FC (134).

Um programa de software (BeatScope) usou as curvas de pressão arterial e os dados do paciente (idade, gênero, massa corporal e estatura) para calcular a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), a FC, o débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP).

3.3.6. Modulação autonômica cardiovascular

A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (intervalo R-R) e da pressão arterial sistólica foram realizados de acordo ao retratado na literatura (134). Cada batimento cardíaco foi identificado usando um algoritmo especializado efetuado no software Matlab MT (MATLAB 6.0, Mathworks, EUA) e que faz a detecção automática das ondas de PAS e PAD.

O intervalo de pulso foi calculado como a diferença entre os pontos inicial e final do ciclo ($t_1 - t_0$). A densidade de potência espectral da PAS e do intervalo R-R foram calculados usando a Transformada Rápida de Fourier e o método de Welch em mais de 16.384 pontos com uma janela de Hanning e 50% de sobreposição. As bandas espectrais foram estabelecidas de acordo aos valores já relatados pela literatura para humanos: muito baixa frequência (MBF: 0,007-0,04Hz), de baixa frequência (BF: 0,04-0,15Hz) e alta frequência (AF: 0,15-0,4 Hz); a banda espectral BF tem sido associada com modulação simpática enquanto que AF com a modulação parassimpática (135).

No domínio do tempo pelo método de análise linear foram avaliados os parâmetros: SDNN (desvio padrão do intervalo de pulso normal-normal (NN)) e VAR IP (variância total do intervalo de pulso), parâmetros associados com a variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD (raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes), que representa a modulação vagal cardíaca do intervalo de pulso e VAR PAS (variância da pressão arterial sistólica em curto espaço de tempo), que representa a variabilidade da pressão arterial sistólica.

A sensibilidade barorreflexa foi calculada a partir do índice alfa (razão da BF do R-R em ms^2 / BF da PAS em mmHg^2) (136).

3.3.7. Determinação da pressão arterial central e índice de amplificação (AIx)

A tonometria de aplanção foi realizada para avaliar as variáveis hemodinâmicas centrais não invasivas usando o sistema SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Austrália). Medições consecutivas das ondas de pulso da artéria radial foram realizadas ao longo de 8 s (9-10 ciclos cardíacos) e foram calculadas após a exclusão de valores extremos (acima ou abaixo de quatro desvios padrão).

Depois que 20 formas de ondas sequenciais foram adquiridas e calculadas, uma função de transferência matemática generalizada validada foi usada para sintetizar a onda de pressão aórtica central correspondente (137).

O Índice de amplificação (AIx), foi avaliado e determinado pela razão entre a pressão exercida pela onda refletida e a onda de ejeção. Este índice é expresso em percentual da Pressão de Pulso Central ($AIx = \text{pressão de aumento (AP)} / \text{pressão de pulso central (cPP)} \times 100\%$) e esta associado com rigidez arterial. Como o AIx é influenciado pela frequência cardíaca, também foi utilizado um índice normalizado para 75 bpm. Os pacientes foram orientados a abster-se de fumar e consumir álcool ou café 24 horas antes do procedimento.

3.3.8. Avaliação de parâmetros clínicos

No momento basal foi avaliada a pressão arterial de consultório após 5 minutos de repouso na posição sentada. Foram realizadas 3 aferições da pressão arterial, com intervalos de 1 min entre cada uma, segundo as recomendações preconizadas pelas VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (1). Para tal procedimento, foi utilizado um esfigmomanômetro digital validado e calibrado (Omron HEM-711DLX) (138). A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da razão dos dados de pressão arterial sistólica e diastólica.

3.3.9. Análise estatística

As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism 6.0. A normalidade dos dados e a homogeneidade da variância foram avaliadas pelos testes Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. O teste de Mauchly foi usado para avaliar a suposição de esfericidade e, sempre que a esfericidade foi violada, a correção Greenhouse-Geiser epsilon foi usada. Foi estimado o tamanho da amostra usando o software G*Power para ANOVA (versão 3.1.9.2.), com base na magnitude das diferenças médias nos níveis de pressão arterial sistólica entre sessões de tDCS ou SHAM (118). Considerando o tamanho do efeito de 0,45 (118), poder de 80% e nível de significância de 5%, o tamanho da amostra foi estimado em 10 participantes. As variáveis do teste de exercício cardiopulmonar foram analisadas com um teste t pareado bicaudal. Parâmetros hemodinâmicos (centrais e periféricos) e autonômicos foram analisados por ANOVA de duas vias para medidas repetidas, seguida do pós-teste de Bonferroni. O nível de significância foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo

“Acute transcranial direct current stimulation (tdcs) improves ventilatory variability and autonomic modulation in resistant hypertensive patients”

Artigo Publicado:

Ministro G, Castaño JB, Barboza CA, Moura EG, Ferreira-Melo SE, Mostarda CT, Fattori A, Moreno-Junior H, Rodrigues B. Acute Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Improves Ventilatory Variability and Autonomic Modulation in Resistant Hypertensive Patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022 Mar; 297:103830. doi: 10.1016/j.resp.2021.103830.

ACUTE TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (tDCS) IMPROVES VENTILATORY VARIABILITY AND AUTONOMIC MODULATION IN RESISTANT HYPERTENSIVE PATIENTS

Gabriela Ministro^{1*}, Javier B. Castaño^{1*}, Catarina A. Barboza¹, Eliezer G. Moura¹, Silvia E. Ferreira-Melo², Cristiano T. Mostarda³, André Fattori⁴, Heitor Moreno-Junior², Bruno Rodrigues^{1,2}

***Both authors contributed equally to this work**

¹Laboratory of Cardiovascular Investigation & Exercise, School of Physical Education, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

²Laboratory of Cardiovascular Pharmacology & Hypertension, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

³Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

⁴Department of Clinical Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

Corresponding author:

Bruno Rodrigues, PhD

Laboratory of Cardiovascular Investigation & Exercise, School of Physical Education, University of Campinas (UNICAMP). Av. Érico Veríssimo, 701; Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Barão Geraldo. CEP: 13.083-851 – Campinas, SP, Brazil.

E-mail: prof.brodrigues@gmail.com

ABSTRACT

Here, we assessed the impact of one session of transcranial direct current stimulation (tDCS) or SHAM (20 min, each) on ventilatory responses to cardiopulmonary exercise test, central and peripheral blood pressure (BP), and autonomic modulation in resistant hypertensive (RHT) patients. RHT subjects (n= 13) were randomly submitted to SHAM and tDCS crossing sessions (1 week of “washout”). Patients and a technician who set the tDCS/Sham room up were both blind. After brain stimulation, patients were submitted to a cardiopulmonary exercise test to evaluate ventilatory and cardiovascular response to exercise. Hemodynamic (Finometer®, Beatscope), and autonomic variables were measured at baseline (before tDCS/Sham) and after incremental exercise. **Results:** Our study shows that tDCS condition improved heart rate recovery, VO₂ peak, and vagal modulation (after cardiopulmonary exercise test); attenuated the ventilatory variability response, central and peripheral blood pressure well as sympathetic modulation (after cardiopulmonary exercise test) in comparison with SHAM. These data suggest that acute tDCS sessions prevented oscillatory ventilation behavior during the cardiopulmonary exercise test and mitigated the increase of systolic blood pressure in RHT patients. After the exercise test, tDCS promotes better vagal reentry and improved autonomic modulation, possibly reducing central blood pressure and aortic augmentation index compared to SHAM. Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC): <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8n7c9p>.

Keywords: Resistant hypertension; Transcranial direct current stimulation (tDCS); Cardiopulmonary exercise test; Exercise oscillatory ventilation; Autonomic modulation; Blood pressure.

INTRODUCTION

Resistant hypertension (RHT) is a high-risk phenotype of hypertension in which the patients typically have long histories of severe blood pressure (BP) elevation, predisposing them to higher cardiovascular risk (1). Accumulated evidence in the last years suggests that the development and maintenance of RHT are multifactorial; however, the pathophysiological mechanisms remain incomplete. The autonomic nervous system imbalance has a critical role in hypertension, and sympathetic hyperactivity may consistently contribute to the initiation, maintenance, and progression of RHT (2,3). Higher sympathetic nerve activity and circulating norepinephrine levels have been observed in RHT subjects than normotensives or non-resistant hypertensives (4). Old age, obesity, and target organ lesion were the main clinical features that differentiate RHT from non-RHT patients (5).

The cardiopulmonary exercise test (CPET) remains a versatile tool providing valuable diagnostic and prognostic information, and several parameters of CPET are independent predictors of mortality for patients with cardiovascular diseases (6). However, more recently, the interest in ventilatory parameters observed during CPET has emerged. The cyclic fluctuation of minute ventilation (VE), tidal volume (Vt), oxygen uptake (VO₂), carbon dioxide production (VCO₂), and partial pressure of end-tidal carbon dioxide in exhaled air (PetCO₂) evaluations have helped the clinicians to determine the periodic breathing (7). Exercise oscillatory ventilation was first described two centuries ago and was observed in normal individuals with a broad cardiovascular risk profile (8), subjects with cardiovascular disease, patients who have undergone liver transplantation, and patients with anemia (9). However, exercise oscillatory ventilation is widely recognized in heart failure patients with reduced ejection fraction (10), is present in 17-51% of patients (11), and its occurrence seems to be directly associated with an increased risk of cardiovascular death (12).

On the other hand, transcranial direct current stimulation (tDCS), a noninvasive brain stimulation tool, has been applied as adjuvant therapy for clinical conditions and to improve the athlete's performance (13). However, little is known about the influence of tDCS on cardiorespiratory centers and cardiovascular autonomic modulation. In the past years, there were contradictions about the effects of tDCS on cardiovascular autonomic modulation. Studies have shown an increase in sympathetic discharge (14), and an improvement in heart rate variability (15,16). Regarding this issue, a meta-analysis suggests promising evidence non-invasive brain stimulation methods could be tested as a potential therapeutic tool to diminish

heart rate and increase heart rate variability (17). Since that studies using functional magnetic resonance imaging to assess the connection of the M1 area and autonomic nervous system were not found, it is already known that cortical motor areas, including M1, project directly to the reticular formation regions and the spinal cord (18-20), and motor network on the adrenal medulla is mediated by corticospinal and corticobulbar-spinal pathways. Classical physiologic studies demonstrated that stimulation of M1, primary somatic sensory cortex (S1), and dorsal premotor areas evoked changes in blood pressure (21,22).

Previous studies observed the benefits of tDCS on hemodynamic and cardiovascular autonomic modulation in healthy and hypertensives subjects (23-25). Additionally, tDCS improved exercise performance and increased excess post-exercise oxygen consumption, VO_2 , energy expenditure, exercise tolerance, and other post-exercise hypotension (25,26). However, to our knowledge, no study has evaluated the effects of tDCS on exercise oscillatory ventilation and autonomic modulation in RHT patients. Here, we hypothesized that an acute session of tDCS could change exercise oscillatory ventilation behavior and mitigate sympathetic overactivation after CPET in elderly RHT patients. If this hypothesis is confirmed, this study will serve as a basis for further investigations with prolonged interventions with tDCS in the management of autonomic and ventilatory dysfunctions in RHT patients. Thus, we aimed to investigate the influence of tDCS on i) ventilatory parameters during CPET, ii) central and peripheral blood pressure, and iii) cardiovascular autonomic responses in RHT subjects.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirteen resistant hypertensive volunteers from the Outpatient Hypertension Clinic of the University of Campinas (Unicamp, Campinas, Brazil) were screened for this study. This protocol was approved by the Ethical in Research Committee of the School of Medical Sciences, University of Campinas (Campinas, Brazil) and performed following the Declaration of Helsinki. All participants signed a written consent form before being included in the study (approval no.2.681.083/CAAE: 86618317.0.0000.5404). This study was registered at the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under Register Number: RBR-8n7c9p.stem.

Patients were included after at least a 6-month screening protocol for diagnosing RHT and checking adherence to pharmacological and non-pharmacological therapy. Two

ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were performed to exclude white-coat hypertension, and pill counts assessed lack of adherence. Patients with an adherence rate below 80% of the prescribed medication were excluded from our sample. We tested patients for renal artery stenosis; pheochromocytoma; primary hyperaldosteronism (aldosterone renin ratio – $ARR > 20 \text{ ng/dL per ng/mL per hour}$); Cushing syndrome (by assessing cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels); and obstructive sleep apnea (classified as "high risk" according to Berlin questionnaire), to exclude secondary causes of hypertension. Other exclusion criteria were: clinically evident coronary artery or cerebrovascular diseases, significant impaired renal or liver function, myocardial infarction or peripheral vascular disease, pacemakers or other implanted electronic devices, and depression.

Study design

This study had a double-blinded, randomized crossover with a placebo (SHAM) design. The participants were interviewed for their demographic characteristics and medication use on the first visit, assessed for body weight, height, and office blood pressure. On the second visit, applanation tonometry was performed to assess noninvasive central hemodynamic variables (SphygmoCor CPV system, AtCor Medical, USA). After this procedure, subjects were assessed to 20 minutes of photoplethysmography with beat-to-beat signal (Finometer[®], Finapres Medical System BV, Netherlands) to evaluate hemodynamic and autonomic variables. Then, subjects participated in the first randomized stage of the protocol. An investigator not involved in the assessment, intervention, or statistical analysis, conducted the randomization (1:1) of subjects and programmed the device for the tDCS or SHAM sessions. tDCS (Model DC-Stimulator Plus; NeuroConn GmbH, Germany) was performed with anodal excitation, 0.06 mA/cm^2 , in the M1 region, 20 minutes in the primary motor cortex. Placebo (SHAM) sessions were constituted by the electrode positions and stimulation parameters identical to anodal stimulus. The excitation stopped after a ramp-up and ramp-down period of 30 s each to provide an equivalent scalp sensation.

Promptly after the tDCS/SHAM session, subjects performed a cardiopulmonary exercise test (CPET) on a cycle ergometer (Lode – Corival CPET, Lode B.V., Netherlands[®]) with a ramp protocol, and breath-by-breath gas exchange during exercise was measured (MedGraphics, St. Paul, MN, USA). At the end of CPET, patients were reassessed by applanation tonometry and photoplethysmography with the beat-to-beat signal. After one week

of "washout," subjects were submitted to the same procedures, crossing the type of intervention (SHAM or tDCS) (**Fig. 1**).

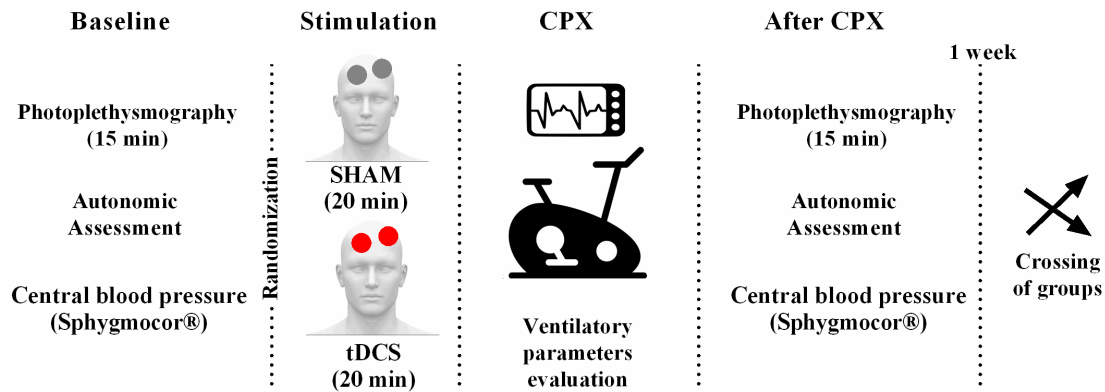


Figure 1. Experimental design. CPET – cardiopulmonary exercise test.

Procedures

Office BP Measurements

Office BP was measured using a certified digital sphygmomanometer (HEM-907 XL OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, USA) by a trained health professional, according to the European Society Hypertension (ESH) 2018 guidelines (27).

Central Blood Pressure

Applanation tonometry was performed to assess noninvasive central hemodynamic variables and pulse wave velocity (PWV) using the SphygmoCor system (AtCor Medical, Sydney, Australia). Consecutive measurements of the carotid and femoral artery pulse waves were electrocardiogram gated. The distance between the two sites was measured on the body surface to determine aortic PWV in meters/second (m/s). The total distance between the carotid and femoral arteries was used for measurement. The average measurements throughout 8 s (9-10 cardiac cycles) were calculated after excluding extreme values (above or below four standard deviations).

After 20 sequential waveforms were acquired and averaged, a validated generalized mathematical transfer function was used to synthesize the corresponding central aortic pressure wave (28).

The Augmentation Index (AIx), defined by the ratio between the pressure exerted by the reflected wave and the ejection wave, was evaluated. This index is expressed as a percentage of the Central Pulse Pressure ($AIx = BP/\text{central pulse pressure (cPP)} \times 100\%$). Since AIx is influenced by heart rate, an index normalized for 75 bpm was used too. The patients were required to abstain from smoking and consuming alcohol or coffee 24-h before the procedure.

Hemodynamic and Autonomic Indexes

With patients in a sitting position, after 15 minutes of rest, continuous beat-to-beat blood pressure waves were obtained by a digital photoplethysmography device (Finometer[®], Finapres Medical System BV, Netherlands) for 20 minutes. The waveforms were simultaneously recorded on another computer to acquire and convert the biological signals AT/MCA-CODAS (DATAC Instruments Inc., Akron, Ohio, USA). The sampling frequency of signals was 1000 Hz.

The stored data from photoplethysmography underwent a routine analysis (spectral analysis) to provide pulse interval (PI) and systolic blood pressure (SBP) variability. Although the PI variability assessment may be considered less accurate than measuring heart rate variability by electrocardiogram, some studies have demonstrated the agreement between heart rate variability and PI variability (29-31).

Beat-to-beat BP was analyzed using a specialized algorithm implemented for Matlab MT (MATLAB 6.0, Mathworks, USA), which automatically detects SBP and DBP waves. Spectral analysis was performed within the final 10 minutes of recording. Pulse interval (PI) was calculated as the difference between the cycle's start and endpoints ($t_1 - t_0$). The spectral power density of the SBP and the PI range were computed using the Fast Fourier Transform and the Welch method. To set the window length was established in 5 minutes, excluding the first and last 7,5 minutes.

In the time domain, we analyzed: SDNN (standard deviation of normal-to-normal (NN) PI) and VAR PI (total variance of PI); RMSSD (the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals, which represents cardiac vagal

modulation of PI) and VAR SAP (variance of systolic blood pressure in short-time). The spectral bands evaluated for humans were defined as very-low-frequency (VLF: 0.007–0.04 Hz), low-frequency (LF: 0.04–0.15 Hz), high-frequency (HF: 0.15–0.4 Hz), and total power. The ratio for the absolute values for the LF band of PI and HF band of PI (LF/HF) was also calculated as a representative of autonomic balance. Spontaneous baroreflex sensitivity was assessed through the alpha index ($R-R \text{ LF ms}^2/\text{LF mmHg}^2$) (24).

The HF component of PI variability has been related to the efferent vagal modulation. However, the interpretation of the LF component of PI is more controversial since that includes the influences of sympathetic and parasympathetic modulation (29). Also, there is evidence that the LF component of SBP variability is influenced by sympathetic modulation of vascular tone and myogenic vascular function (32). Furthermore, the assessment of blood pressure variability in very short-term (beat-to-beat) reflects the influences of central and reflex autonomic modulation, elastic properties of arteries, humoral and emotional factors (33).

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

The primary motor cortex region (M1) was chosen as the target for tDCS and was stimulated by a constant current stimulator (Model DC-Stimulator Plus; NeuroConn GmbH, Germany). With a 5.0 x 7.0 cm electrode (35cm² area) housed in saline-soaked sponges, an anodal stimulation in the M1 region is positioned in the C3 area (using the International 10–20 EEG system), and the cathode was placed in the right supraorbital region. A current density of 0.06 mA/cm² and an intensity of 2.0 mA were applied on the scalp with a duration of 20 minutes per active session. The electrode positions and stimulation parameters for placebo SHAM were the same as those used for anodal stimulation. The stimulation stopped after a ramp-up and ramp-down period of the 30s each to provide an equivalent scalp sensation. Thus, for SHAM stimulation, the device switched off automatically after the 30s of stimulation. The device display remained, indicating the stimulation time, regardless of whether the active or SHAM current was provided. Previous work demonstrated that this type of blinding is effective at low stimulation intensities (34). Afterward, we stimulate the patients to describe the sensation in the subsequent crossover sessions, asking if it was similar to the previous session (24).

Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) and Ventilatory Variables

All RHT patients underwent a maximum ramp-incremental CPET on an electromagnetically braked cycle ergometer after tDCS and SHAM sessions. A ramp protocol with constant load increase (7.5 to 15 W/min, speed from 60 to 70 rpm) was applied, while respiratory indicators were measured, such as oxygen uptake (VO_2), carbon dioxide output (VCO_2), and minute ventilation (VE).

CPET was used to evaluate: VO_2 at the peak of exercise ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) and the VE/ VCO_2 slope. $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was determined as the highest average value of VO_2 data measured 20 seconds before the end of the exercise. The slope of VE/ VCO_2 that expresses the ventilatory response to exercise was calculated by linear regression from the exercise onset to the anaerobic threshold, as the relationship is linear at that time. Other variables evaluated were partial pressure of end-tidal carbon dioxide (PETCO_2) at peak exercise, tidal volume (Vt), and respiratory rate (RR_{max}) at peak exercise.

Assessment and Quantification of Oscillatory Ventilation

After performing the CPET, pulmonary ventilation values (L/min), expressed as averages of 10s, were transferred to a software (Microsoft Excel) and converted into graphs, where the peak and valley sequential values related to pulmonary ventilation were identified, giving rise to respiratory cycles (35,36).

The values of breath-to-breath of pulmonary ventilation (VE, L/min), total respiratory time (T_{tot} , s), respiratory rate (RR, cycles/min), and tidal volume (Vt , L/cycle) expressed during the exercise will be transferred to a software (Microsoft Excel). The ventilatory variability in the time domain of each variable was determined by the standard deviation of the differences between all adjacent intervals (SD). The square root of the sum of squares of the differences between all adjacent intervals (RMSDD). Bearing in mind that the test duration can influence the results presented, both calculations will be normalized by the number of intervals displayed by each patient during exercise (SD / n and RMSSD / n , respectively) (36,37).

Statistical Analyses

Analyses were performed using the GraphPad Prism 6.0 software. The normality of data and homogeneity of variance were assessed using the Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Mauchly's test was used to evaluate the sphericity assumption and, whenever sphericity was violated, Greenhouse-Geiser epsilon correction was used. We estimated sample size was using G*Power software to ANOVA (version 3.1.9.2.), based on the magnitude of the mean differences in systolic blood pressure levels among tDCS or SHAM sessions (24). The sample size was estimated to be 10 participants per group, considering an ES set at 0.45 (24), a power of 80%, and a significance level at 5%. G*Power calculations are based on a nondirectional χ^2 -test situation. CPET variables were analyzed with a 2-tailed paired t-test. Hemodynamic (central and peripheral) and autonomic parameters were analyzed by repeated-measures two-way ANOVA, followed by Bonferroni post-test. The significance level was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

The sample consisted of 13 RHT subjects (70 ± 5 years old; 8 women). **Table 1** shows the characteristics of the subjects enrolled in the present study. All subjects tolerated tDCS and cardiopulmonary exercise tests well. None of them reported any side effects upon request.

Table 1. Characteristics of resistant hypertensive subjects (RHT).

Resistant Hypertensive Subjects (n=13)	
Age (yrs)	69 ± 7
Women, n (%)	7 (53)
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (30)
BMI (Kg/m^2)	29 ± 9

Free Fat Mass (Kg)	56 (45-73)
Fat Mass (Kg)	27 ± 9
Office SBP (mmHg)	145.12±12.09
Office DBP (mmHg)	89.21±9.65
Office MBP (mmHg)	108.32±11.03
Heart Rate (bpm)	71.22±14.34

Antihypertensive Drugs

N. of Classes	4 ± 1
Diuretics, n (%)	13 (100)
Espironolactone, n (%)	3 (27)
Beta-blockers, n (%)	6 (54)
ACEi and ARBs, n (%)	12 (92)
CCBs, n (%)	8 (72)

BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MBP – mean blood pressure; ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin receptor blockers; CCBs – calcium channel blockers.

Regarding the cardiovascular response to incremental exercise, tDCS condition improved heart rate recovery (in 1 and 2 minutes) and attenuated systolic blood pressure peak reached in the cardiopulmonary exercise test if compared with SHAM as shown in **Table 2**. Next, we focused on respiratory variables during the cardiopulmonary exercise test and investigated whether tDCS could change these parameters. Tidal volume (Vt), respiratory rate (RR), and minute ventilation (VE) were not different between tDCS and SHAM conditions. However, VO₂ peak, VE/VCO₂ slope, and VE/VO₂ slope were increased by tDCS session (**Table 2**).

Table 2. Cardiopulmonary exercise test parameters after SHAM and tDCS.

	SHAM (n=14)	tDCS (n=14)	P value
Work rate peak (W)	75.3 ± 13.2	81.4 ± 19.2	0.3662
Rest heart rate (bpm)	71.5 ± 11.4	75.3 ± 12.6	0.4240
Max heart rate (bpm)	142.6 ± 15.8	147.4 ± 11.7	0.3832
ΔHRR 1 min (bpm)	25.7 ± 8.3	33.9 ± 9.1*	0.0245
ΔHRR 2 min (bpm)	58.3 ± 12.5	72.2 ± 14.3*	0.0144
Rest systolic BP (mmHg)	135.5 ± 16.2	139.8 ± 13.7	0.4231
Rest diastolic BP (mmHg)	85.2 ± 9.8	87.5 ± 10.2	0.5632
Max systolic BP (mmHg)	181.7 ± 15.8	165.2 ± 13.9*	0.0404
Max diastolic BP (mmHg)	89.1 ± 12.8	91.7 ± 10.5	0.5657
Vt (L)	1.13 ± 0.23	1.10 ± 0.20	0.7258
RR (breaths/min)	29.75 ± 5.70	30.32±6.12	0.9142
VE (mL/min)	34.43±12.90	34.11±14.45	0.9507
VO2 peak (mL/Kg/min ⁻¹)	17.83±3.45	21.89±4.53*	0.0300
VE/VCO2 Slope	31.44 ± 3.87	23.41±10.12*	0.0108
VE/VO2 Slope	31.49 ± 2.98	35.04±2.13*	0.0211
Pet CO2 (mmHg)	38.55±2.98	39.62±4.57	0.6099

Data are reported as mean ± SD. Statistical differences were demonstrated by paired T-test. ΔHRR – a delta of heart rate recovery; BP – blood pressure; Vt - tidal volume; RR – the respiratory rate at the peak of exercise; VE - minute ventilation; VO2 peak-peak of oxygen consumption; VE/VCO2 slope - the relationship between minute ventilation and carbon dioxide production; VE/VO2 slope - the relationship between minute ventilation and oxygen consumption. * P<0.05 vs. SHAM.

To determine whether tDCS could extend its effects to breath-to-breath analysis, we performed a linear method of time-domain evaluation obtained in the cardiopulmonary test. tDCS condition reduced SD-RR (**Fig. 2A**), RMSSD-RR (**Fig. 2B**), and SD-Vt (**Fig. 2C**) as compared to SHAM. However, tDCS did not change RMSSD-Vt (**Fig. 2D**), SD-VE (**Fig. 2E**), and RMSSD-VE (**Fig. 2F**) in RHT patients.

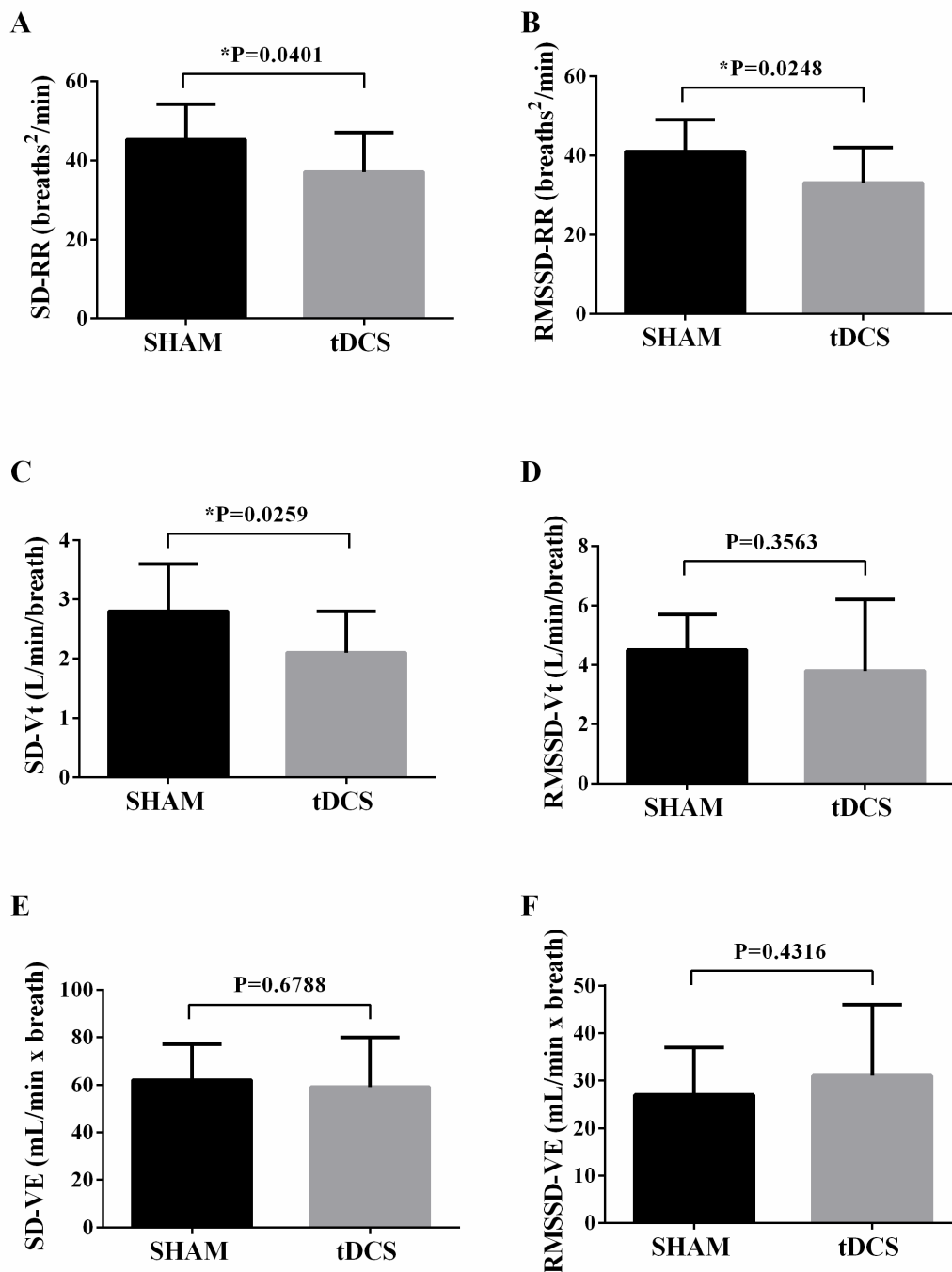


Figure. 2. Linear time-domain analysis of breath-to-breath obtained in the cardiopulmonary test after SHAM and tDCS stimulations. **Panel A.** Standard deviation (SD) of the differences between all the normal adjacent intervals of the breaths per minute (SD-RR); **Panel B.** Square root of the sum of the squares of the differences between all the adjacent intervals of RR (RMSSD-RR); **Panel C.** SD of tidal volume (SD-Vt); **Panel D.** RMSSD-Vt; **Panel E.** SD of minute ventilation (SD-VE). **Panel F.** RMSSD-VE. Data are presented as mean $\pm$ SD. Statistical differences were demonstrated by paired T-test. * Difference vs. SHAM.

Next, we focused on central blood pressure evaluation before and after the CPET. Central systolic blood pressure values were increased in both experimental conditions after the test. However, tDCS was able to mitigate such increases (**Fig. 3A**) as compared with SHAM. The central diastolic pressure values were increased only in the SHAM condition after the test, reaching higher levels than the tDCS condition (**Fig. 3B**). Mean central blood pressure was reduced in the tDCS vs. SHAM condition (**Fig. 3C**). The central pulse pressure was not changed (**Fig. 3D**). Amplification Index (AI) (% **Fig. 3E**) and AIx (@HR75%, **Fig. 3F**) values were reduced in tDCS conditions compared with SHAM and baseline evaluations.

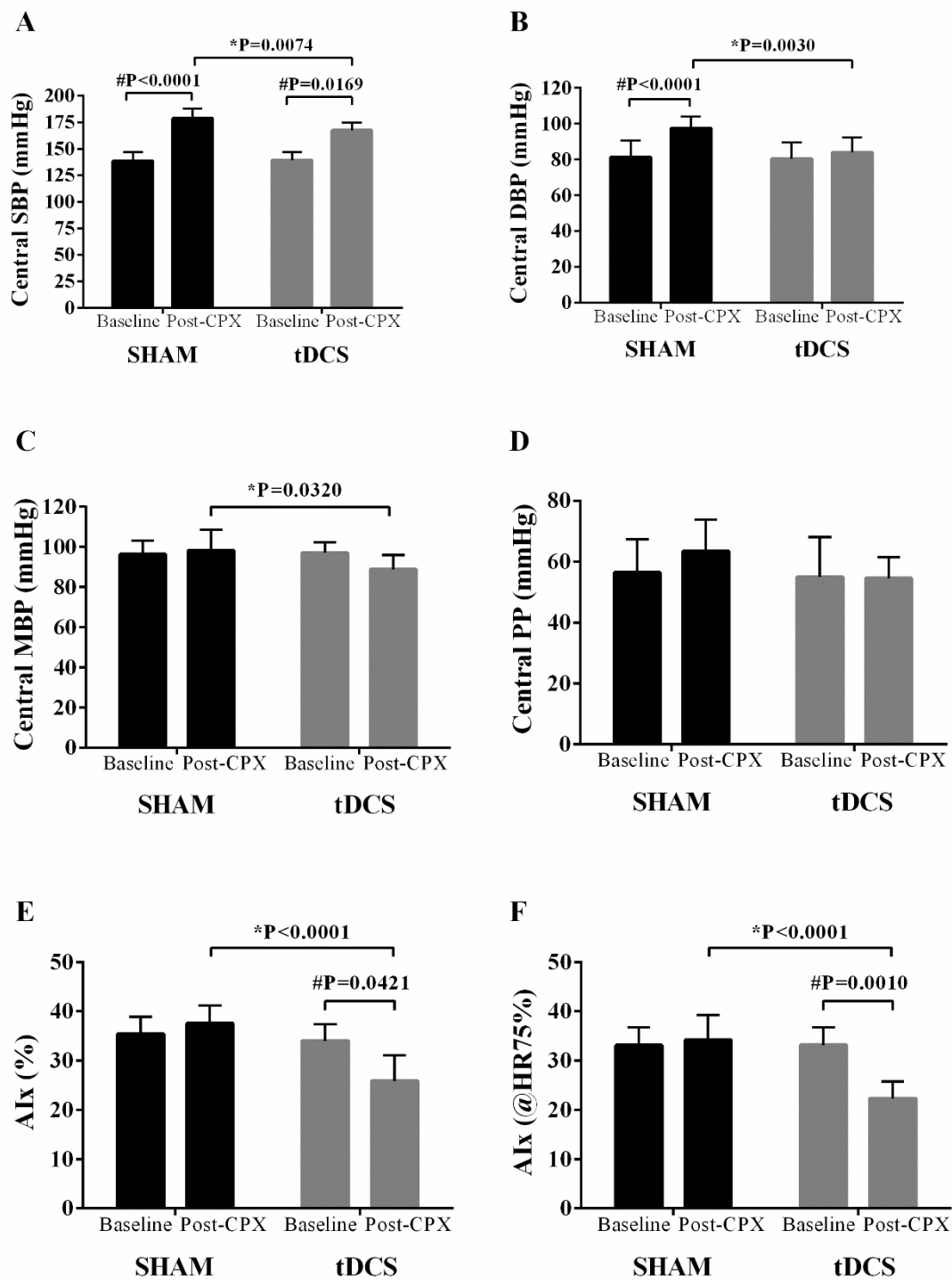


Figure 3. Applantation tonometry method to determine the effects of tDCS on the central blood pressure and pulse waves behavior after cardiopulmonary exercise test (CPET). **Panel A.** Central systolic blood pressure (BP) [$P=0.0076$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0182$]; **Panel B.** Central diastolic BP [$P=0.0030$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0192$]; **Panel C.** Central mean BP [$P=0.0320$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0002$]; **Panel D.** Central pulse pressure [$P=0.2692$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.1890$]; **Panel E.** Augmentation Index (AIx) expressed in % [$P<0.0001$

vs. SHAM; Interaction: $P=0.0002$]; **Panel F.** Aix normalized for a heart rate of 75 bpm [$P<0.0001$ vs. SHAM; Interaction: $P<0.0001$]. Repeated-measures two-way ANOVA, followed by Bonferroni post-test. *Difference vs. SHAM; # $P<0.05$ vs. baseline.

Since the exacerbated response of the sympathetic nervous to exercise can trigger cardiovascular events, we also investigated whether a tDCS session before a cardiopulmonary exercise test could attenuate cardiac and peripheral autonomic modulation responses (**Table 3**). tDCS condition attenuated the reduction of pulse interval variance (Var PI) [$P=0.0074$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0065$], RMSSD [$P=0.0021$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0069$], HF band in absolute values [$P=0.0060$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0105$], and spontaneous baroreflex (α Index) [$P=0.0293$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0360$] as compared to SHAM. tDCS condition attenuated autonomic balance (LF/HF ratio) [$P=0.0021$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0002$], variance of systolic blood pressure (Var SBP) [$P=0.0022$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0011$], and LF band of SBP [$P=0.0041$ vs. SHAM; Interaction: $P=0.0106$] increase as compared with SHAM.

Table 3. tDCS or SHAM effects on pulse interval and systolic blood pressure variability responses in baseline and after cardiopulmonary exercise test (CPET).

		SHAM	tDCS	<i>P</i> vs. Sham
SDNN (ms)	Baseline	35.8±7.7	35.2±6.6	0.0175
	After CPET	25.3±3.8#	32.7±7.4*	
Var PI (ms ²)	Baseline	1270.9±474.9	1276.1±403.9	0.0074
	After CPET	669.0±156.4#	1061.2±324.6*	
RMSSD (ms)	Baseline	27.7±8.4	28.2±6.13	0.0021
	After CPET	13.9±4.1#	22.0±5.23*	
LF (ms ²)	Baseline	873.5±119.3	885.8±108.9	0.0143
	After CPET	602.9±86.4#	827.7±72.4*	
LF (%)	Baseline	75.8±14.3	71.1±13.6	0.0835
	After CPET	88.1±10.6	78.1±13.3	
HF (ms ²)	Baseline	205.1±44.5	204.8±38.6	0.0060
	After CPET	70.6±26.3#	233.2±47.4*	
HF (%)	Baseline	22.1±6.3	24.5±8.3	0.0875
	After CPET	12.3±5.6	21.9±7.2	
LF/HF	Baseline	4.4±1.1	4.3±0.9	0.0021
	After CPET	15.6±4.5#	7.9±2.3#*	
SD SBP (mmHg)	Baseline	12.4±1.8	12.5±2.1	0.8820
	After CPET	19.3±3.7#	16.5±2.5#	
Var SBP (mmHg ²)	Baseline	151.7±28.5	154.3±31.7	0.0022
	After CPET	377.0±68.6#	286.0±49.1#*	

LF SBP (mmHg²)	Baseline	28.1±4.2	29.7±4.0	0.0041
	After CPET	72.3±7.3#	41.7±5.8#*	
α Index (LF, ms/mmHg)	Baseline	5.5±0.5	5.5±0.1	0.0293
	After CPET	2.8±0.1#	4.4±0.1*	

Data are expressed as mean ± SD. Repeated measures ANOVA with Bonferroni post-test. SDNN – standard deviation of normal to normal RR interval; Var PI – pulse interval variance; RMSSD - square root of the mean of the square of the differences between adjacent standard RR intervals; LF - low-frequency band; HF - high-frequency band; LF / HF ratio - autonomic balance; Var SBP - variance of systolic blood pressure; LF SBP - low-frequency band of systolic blood pressure; α Index – spontaneous baroreflex.

DISCUSSION

Here, we demonstrated that tDCS improved exercise ventilatory variables and cardiorespiratory capacity and attenuated exacerbated hemodynamic and autonomic responses to cardiopulmonary exercise tests in RHT patients. We used the tDCS on the primary motor cortex region (M1) to demonstrate these effects since this tool has been previously shown to modulate blood pressure and the autonomic nervous system in non-resistant hypertensives (24). Specifically, our study shows that tDCS improved heart rate recovery, VO₂ peak, and vagal modulation (after cardiopulmonary exercise test); attenuated the ventilatory variability responses, central and peripheral blood pressure, and sympathetic modulation (after cardiopulmonary exercise test) in comparison with SHAM.

The ergogenic effects of tDCS have been studied in healthy and physically active subjects showing conflicting results (38,39). In the present study, 20 minutes of anodal tDCS in the M1 area increased the VO₂ peak by 15 - 20%; and reduced the VE/ VCO₂ slope values in RHT patients. The improvement in aerobic capacity during exercise by tDCS has been attributed to at least two hypotheses. The first one concerns that tDCS might modulate cerebral areas related to respiratory control since anodal tDCS increases oxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood flow (39,40). Another hypothesis reveals that tDCS may trigger an analgesic effect to exercise (40,41). The sensation of pain plays an essential role in exercise tolerance due to its afferent feedback that may have been modulated by tDCS (42). A reduction in the VE/VCO₂ slope observed in RHT patients after tDCS may have a relevant clinical impact. This variable represents the ventilation increase in response to CO₂ production,

reflecting in an increased ventilatory drive (43), and has been widely used as a marker for morbidity and mortality in heart failure, pulmonary arterial hypertension, and adults with congenital heart disease (44,45).

Despite the potential clinical relevance, identifying exercise oscillatory ventilation has some limitations, mainly regarding their qualitative assessment that may underestimate the diagnosis (36,37). Thus, the methods capable of quantifying and stratifying the oscillatory behavior of pulmonary ventilation during exercise can improve these patients' assessment. Some authors have proposed the evaluation of time-domain variabilities of VE, respiratory rate (RR), and Vt during exercise, calculated by the standard deviation (SD) and the root mean square of successive differences (RMSSD) (36,37) as possible alternatives.

To further investigate whether tDCS changes the ventilatory variability in RHT patients, we evaluated breath-to-breath analysis by a linear method of time-domain evaluation obtained in the cardiopulmonary test. Between typical pattern and periodic breathing, multiple abnormal ventilatory variability (periodic breathing) responses during exercise have been observed and confer poor prognosis in heart failure patients (6). We demonstrated that the tDCS condition reduced SD-RR, RMSSD-RR, and SD-Vt in these subjects compared with SHAM. In RHT patients, there are no studies that demonstrate the presence of periodic breathing during exercise. Comparing our results (SHAM group) with the data from Castro et al. (37), SD-RR, RMSSD-RR, and SD-Vt values are similar to heart failure patients, suggesting that periodic breathing was present in RHT. A possible mechanism of periodic breathing in RHT patients may be sympathetic hyperactivity, previously observed (46). It is possible that hyperventilation, triggered by the sympathetic overdrive, overstimulates intrapulmonary receptors, chemoreceptors, and metaboreceptors (6,47).

Regarding cardiac autonomic control, past studies have shown contradictory effects. Clancy et al. (16) observed that tDCS on the motor cortex shifts autonomic nervous system balance toward sympathetic dominance in healthy subjects. Raimundo et al. (14) did not observed changes in autonomic function, ventilation rate or core body temperature in healthy volunteers. However, currently, the findings in the literature have pointed out that tDCS can positively modulate heart rate variability, even in stroke patients (17).

Regarding this issue, our group has previously demonstrated that one session of tDCS promotes an increase in parasympathetic and reduces sympathetic modulation in patients with essential hypertension (24). In the present study, tDCS attenuated RMSSD and HF band

reduction after the cardiopulmonary exercise test compared with SHAM. Additionally, tDCS displayed a prevented exacerbated increase of sympathetic modulation to the heart (LF of pulse interval) and vessels (LF of systolic blood pressure), probably reducing the LF/HF ratio systolic blood pressure variability after incremental exercise. The present study extends our previous finding by showing that tDCS improves the vagal reentry in RHT subjects, as demonstrated by better parasympathetic modulation and heart rate recovery (in 1 and 2 minutes) after the end cardiopulmonary exercise test. The stimulation on the M1 area might also have reached subcortical areas, such as the insular cortex promoting the autonomic nervous system control area's communication, triggering an increase in parasympathetic modulation (41). Our findings agree with the neurovisceral integration model, which states an integrated neural circuitry, initially orchestrated by the prefrontal cortex, regulating parasympathetic and sympathetic branches (48,49).

Testing the effect of a single session of tDCS on the left temporal lobe, topographically closest to the insular cortex, Petrocchi et al. (49) observed an increase in vagal modulation in healthy subjects matched for age sex, anxiety levels, and depression. Similarly, a session of tDCS increased the heart rate variability in athletes, reducing sympathovagal balance (15,25,42). In a study design slightly like our, Okano et al. (42) observed that tDCS session applied in cyclists before exercise displayed a delay in vagal withdrawal and better physical performance during a maximum incremental exercise test. Although we did not evaluate the autonomic modulation during exercise, it was possible to observe that the maximum systolic pressure obtained on the cardiopulmonary exercise test was lower in the tDCS condition than in SHAM. This data added to a better heart rate recovery can indicate less sympathetic exacerbation during the incremental exercise test and faster vagal reentry in RHT patients.

Another critical finding observed in the present study was preventing a significant increase in the central blood pressure and reduced pulse wave amplification by tDCS. Compared with brachial blood pressure, central systolic blood pressure values can better indicate target organs (50). Central and peripheral blood pressure rise gradually together to exercise intensity. A proposed mechanism associated with the augmentation of central blood pressure during exercise is the increases in forwarding propagating waves generated by left ventricular ejection and a minor role for wave reflection (51). In the present study, we assume that tDCS sessions prevented exacerbated sympathetic modulation during exercise, and forward propagating waves generated by left ventricular ejection can be reduced, reflecting in smaller

values of central blood pressure after exercise. It is essential to highlight that better vagal reentry after exercise can have contributed to this finding.

To our know knowledge, this is the first study attempting to identify cardiorespiratory and autonomic responses to exercise in RHT patients previously submitted to a tDCS session. This study's strengths include the experimental design (crossover), the characterization and selection of RHT volunteers, and the "blindness." Some limitations of this study need to be addressed. A small sample size, the lack of central hemodynamic and echocardiographic evaluation during incremental exercise, and a comparison with non-RHT patients can be considered limitations of our study.

In conclusion, acute tDCS sessions prevented oscillatory ventilation behavior during the cardiopulmonary exercise test and mitigated the increase of systolic blood pressure in RHT patients. After the exercise test, tDCS promotes better vagal reentry and improved autonomic modulation, possibly reducing central blood pressure and aortic augmentation index compared to SHAM. More extensive clinical trials, crescent efforts in biotechnology, miniaturizing devices, software developments, and wireless systems may make the technique valuable and easy to use for cardiovascular disorders with cardiorespiratory changes such as RHT.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any potential conflict of interest.

Funding: This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) [grant #2017/21320/4; #2017/24726-1; #2016/18104-5]. This study was financed, in part, by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. B.R., and HMJ are fellowships from CNPq (BPQ) [CNPq, #307646/2019-0].

REFERENCES

1. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1061-1070.
2. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016 May;10(5):457-66.
3. Voora R, Hinderliter AL. Modulation of Sympathetic Overactivity to Treat Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Sep 7;20(11):92.
4. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):e25–32.
5. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014; 28, 213–217.
6. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191-225.
7. Agostoni P, Salvioni E. Exertional Periodic Breathing in Heart Failure: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Chest Med*. 2019 Jun;40(2):449-457.
8. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, Bandera F, Generati G, Labate V, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Feb;23(3):328-34.
9. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, Volckaerts T, Vrints C, Vissers D. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation--a systematic review. *Int J Cardiol*. 2015;190:161-9.
10. Corrà U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Mar;206 Suppl:S13-5.
11. Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2012 Oct;22(7):185-91.
12. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al. development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the

(P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail.* 2010 Oct;16(10):799-805.

13. Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, Esmailpour Z, Biazoli CE Jr, Fonseca A, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J Neuroeng Rehabil.* 2019 Nov 15;16(1):141.

14. Raimundo RJS, Uribe CE, Brasil-Neto JP. Lack of clinically detectable acute changes on autonomic or thermoregulatory functions in healthy subjects after transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):196-200.

15. Montenegro RA, Farinatti Pde T, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, Porto F, Cyrino ES, Okano AH. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett.* 2011 Jun 15;497(1):32-6.

16. Clancy JA, Johnson R, Raw R, Deuchars SA, Deuchars J. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the motor cortex increases sympathetic nerve activity. *Brain Stimul.* 2014 Jan-Feb;7(1):97-104.

17. Makovac E, Thayer JF, Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar;74(Pt B):330-341.

18. Keizer K, Kuypers HG. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res.* 1989;74(2):311-8.

19. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci.* 1991 Mar;11(3):667-89.

20. Dum RP, Strick PL. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci.* 2005 Feb 9;25(6):1375-86.

21. Wall PD, Pribram KH. Trigeminal neurotomy and blood pressure responses from stimulation of lateral cerebral cortex of *Macaca mulatta*. *J Neurophysiol.* 1950 Nov;13(6):409-12.

22. Wall PD, Davis GD. Three cerebral cortical systems affecting autonomic function. *J Neurophysiol.* 1951 Nov;14(6):507-17.

23. Piccirillo G, Ottaviani C, Fiorucci C, Petrocchi N, Moscucci F, Di Iorio C, Mastropietri F, Parrotta I, Pascucci M, Magrì D. Transcranial direct current stimulation improves the QT variability index and autonomic cardiac control in healthy subjects older than 60 years. *Clin Interv Aging*. 2016 Nov 16;11:1687-1695.
24. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, Ministro G, Ferreira-Melo SE, Castaño JB, et al. Transcranial direct current stimulation modulates autonomic nervous system and reduces ambulatory blood pressure in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2021 Jan 11:1-8.
25. Montenegro R, Okano AH, Cunha FA, Fontes EB, Farinatti P. Does prefrontal cortex transcranial direct current stimulation influence the oxygen uptake at rest and post-exercise? *Int J Sports Med*. 2014 Jun;35(6):459-64.
26. Farinatti P, Cordeiro R, Vogel M, Machado S, Monteiro W. Postexercise blood pressure and autonomic responses after aerobic exercise following anodal tDCS applied over the medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2019 Oct 15;711:134444.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.
28. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I, Baltaci D, Karahan C, Celik S. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2008 Sep;21(9):989-93.
29. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
30. Schäfer A, Vagedes J. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 5;166(1):15-29

31. Pernice R, Javorka M, Krohova J, Czippelova B, Turianikova Z, Busacca A, Faes L. Reliability of Short-Term Heart Rate Variability Indexes Assessed through Photoplethysmography. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul;2018:5610-5513.
32. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Apr;34(4):362-8.
33. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Mar;10(3):143-55.
34. 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.
35. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2175-81.
36. Castro RR, Antunes-Correa LM, Ueno LM, Rondon MU, Negrão CE, Nobrega AC. Ventilation variability inversely correlates to ejection fraction in heart failure. *Eur Respir J.* 2010 Dec;36(6):1482-3.
37. Castro RR, Magini M, Pedrosa S, Sales AR, Nóbrega AC. Principal components analysis to evaluate ventilatory variability: comparison of athletes and sedentary men. *Med Biol Eng Comput.* 2011 Mar;49(3):305-11.
38. Angius L, Pascual-Leone A, Santarnecchi E. Brain stimulation and physical performance. *Prog Brain Res.* 2018;240:317-339.
39. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005; 22: 495 – 504.
40. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2011; 58: 26 – 33.
41. 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; 26(1): 242–249.

42. Okano AH, Fontes EB, Montenegro RA, Farinatti P de T, Cyrino ES, Li L, et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br J Sports Med*. 2015; 49(18):1213–1218.
43. Angius L, Hopker J, & Mauger AR. The ergogenic effects of transcranial direct current stimulation on exercise performance. *Front Physiol*. 2017; 8: 90.
44. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur Respir J*. 2018 Feb 7;51(2):1700860.
45. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Lagioia R, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):208-217.
46. Siddiqui M, Judd EK, Jaeger BC, Bhatt H, Dudenbostel T, Zhang B, et al. Out-of-Clinic Sympathetic Activity Is Increased in Patients With Masked Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2019 Jan;73(1):132-141.
47. Yu J, Zhang JF, Fletcher EC. Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits. *J Appl Physiol* (1985) 1998;85(4):1485–92.
48. Nikolin S, Boonstra TW, Loo CK, Martin D. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0181833.
49. Petrocchi N, Piccirillo G, Fiorucci C, Moscucci F, Di Iorio C, Mastropietri F, et al. Transcranial direct current stimulation enhances soothing positive affect and vagal tone. *Neuropsychologia*. 2017 Feb;96:256-261.
50. Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):319-327.
51. Schultz MG, Davies JE, Roberts-Thomson P, Black JA, Hughes AD, Sharman JE. Exercise central (aortic) blood pressure is predominantly driven by forward traveling waves, not wave reflection. *Hypertension*. 2013 Jul;62(1):175-82.

5. CONCLUSÃO

Uma sessão aguda de estimulação transcraniana por corrente continua melhorou o comportamento oscilatório da ventilação durante o teste de esforço cardiopulmonar e atenuou o aumento da PA em pacientes hipertensos resistentes. Após o exercício, a estimulação transcraniana por corrente continua promoveu melhora da reentrada vagal e melhora da modulação autonômica, possivelmente reduzindo a pressão arterial central e os índices de amplificação da onda de pulso aórtica comparado a intervenção SHAM. Ensaios clínicos mais extensos, esforços crescentes em biotecnologia, miniaturização de dispositivos, desenvolvimento de softwares e sistemas sem fio podem tornar a técnica valiosa e fácil de usar para distúrbios cardiovasculares com alterações cardiorrespiratórias, como a hipertensão arterial resistente.

6. REFERÊNCIAS

1. Malachias M, Plavnik F, Machado C, Malta D, Scala L, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Aug 13];107(3):1–6. Available from: <http://www.scielo.br/j/abc/a/LtmRBQ7ZnJ88SQxL64yFRyy/?lang=en>
2. Kornitzer M, Dramaix M, De Backer G. Epidemiology of risk factors for hypertension: implications for prevention and therapy. *Drugs* [Internet]. 1999 [cited 2023 Jul 18];57(5):695–712. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10353295/>
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516–658.
4. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 18];956:419–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815926/>
5. Markman Filho B, Carlos Sobral Sousa A, Felice Castro Issa A, Ramos Nascimento B, Correa Filho H, Luiz Campos Vieira M, et al. Posicionamento Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente-2020. 2020 [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200198>
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* [Internet]. 2008 Jun 24 [cited 2023 Jul 18];117(25). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574054/>
7. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence and Prognosis. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1594–6.
8. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jul 18];18(5 Pt 1):619–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882544/>
9. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant Hypertension in a Tertiary Care Clinic. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 Sep 1 [cited 2023 Jul 18];151(9):1786–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/615504>
10. NK H. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2003 May [cited 2023 Jul 18];5(3):183–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14524367/>
11. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory Hypertension: Definition, Prevalence, and Patient Characteristics. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2023 Jul 18];14(1):7–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x>

12. Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AMV, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015 May 1;9(5):397–402.
13. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 18];99:576–85. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/jnsfdgW5BP3rPcYZRSbF4Zj/?lang=en>
14. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Jul 18];57(5):898–902. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
15. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2023 Jul 18];124(9):1046–58. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189>
16. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Jul 18];10(3):239–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326968/>
17. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 18];9(1 Suppl 1):25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215652/>
18. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 18];9(1 Suppl 1):7–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215649/>
19. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* [Internet]. 1984 [cited 2023 Jul 18];2(6):581–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6098607/>
20. Ferrario CM, Gildenberg PL, McCubbin JW. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. *Circ Res* [Internet]. 1972 [cited 2023 Jul 18];30(3):257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4334162/>
21. DiBona GF. Nervous Kidney: Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jul 18];36(6):1083–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.hyp.36.6.1083>
22. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of Resistant Hypertension: Association Between Resistant Hypertension, Aldosterone, and Persistent Intravascular Volume Expansion. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 9 [cited 2023 Jul 18];168(11):1159–64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414281>

23. Thomopoulos C, Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, Tousoulis D, Manolis A, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives. *Journal of Human Hypertension* 2009 23:1 [Internet]. 2008 Aug 7 [cited 2023 Jul 18];23(1):65–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhh2008101>
24. Figueiredo VN, Carlos Yugar-Toledo J, Martins C, Martins LB, Cabral De Faria AP, De C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. <http://dx.doi.org/10.3109/080370512011617045> [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Jul 18];21(1):31–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08037051.2011.617045>
25. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Buonalumi Tácio LH, et al. Uncontrolled Hypertension, Uncompensated Type II Diabetes, and Smoking Have Different Patterns of Vascular Dysfunction. *Chest*. 2004 Mar 1;125(3):823–30.
26. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 18];39(5):982–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12019280/>
27. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 18];37(7):601–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804613/>
28. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Jul 18];26(5):281. Available from: <https://pmc/articles/PMC3748801/>
29. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1903–9.
30. de Faria AP, Ritter AMV, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V, Modolo R, et al. Deregulation of Soluble Adhesion Molecules in Resistant Hypertension and Its Role in Cardiovascular Remodeling. *Circulation Journal* [Internet]. 2016 Apr 25 [cited 2023 Jul 18];80(5):1196–201. Available from: <http://www.>
31. Rahmouni K, Morgan DA. Hypothalamic Arcuate Nucleus Mediates the Sympathetic and Arterial Pressure Responses to Leptin. *Hypertension* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2023 Jul 18];49(3 PART 2 SUPPL.):647–52. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.HYP.0000254827.59792.b2>
32. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. <https://doi.org/10.3109/080370512014940710> [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];24(1):7–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08037051.2014.940710>
33. de Faria APC, Modolo R, Sabbatini AR, Barbaro NR, Corrêa NB, Brunelli V, et al. Adiponectin -11377C/G and +276G/T Polymorphisms affect Adiponectin Levels but do not Modify Responsiveness to Therapy in Resistant Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet].

- 2015 Jul 1 [cited 2023 Jul 18];117(1):65–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12368>
34. de Faria AP, Ritter AMV, Sabbatini AR, Modolo R, Moreno H. Effects of leptin and leptin receptor SNPs on clinical- and metabolic-related traits in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press* [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2023 Jul 18];26(2):74–80. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08037051.2016.1192945>
 35. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Jul 18];298(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955493/>
 36. Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2023 Jul 18];96(7):611–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551268/>
 37. Dibona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Jul 18];61(3):556–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357181/>
 38. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 18];32(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299915/>
 39. Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF, Manuck SB. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 May [cited 2023 Jul 18];18(5 Pt 1):584–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882538/>
 40. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Jul 18];50(3):537–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620522/>
 41. Modolo R, De Faria AP, Moreno H. Resistant hypertension: a volemic or nervous matter? *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015 May 1;9(5):408–9.
 42. Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, Esler MD. Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. *J Physiol* [Internet]. 1996 Mar 15 [cited 2023 Jul 18];491 (Pt 3)(Pt 3):881–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8815219/>
 43. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, et al. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* [Internet]. 1992 Jul 1 [cited 2023 Jul 18];453(1):45–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1464839/>
 44. Vink EE, De Jager RL, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathophysiology and (new) treatment options. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Jul 18];15(2):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354877/>
 45. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Jul 18];60(6):1485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045466/>

46. Irigoyen MC, De Angelis K, dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 18];18(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002717/>
47. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 Mar 22 [cited 2023 Jul 18];10(1):1–12. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-10-24>
48. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 18];37(6):479–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572914/>
49. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Jul 18];45(4):522–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767469/>
50. Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Jul 18];19(6):1354–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15069180/>
51. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Jul 18];90(11):5998–6005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091482/>
52. Gavras I, Gavras H. “Volume-expanded” hypertension: the effect of fluid overload and the role of the sympathetic nervous system in salt-dependent hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 18];30(4):655–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22227820/>
53. ISAKSSON H, DANIELSSON M, ROSENHAMER G, KONARSKI-SVENSSON JC, ÖSTERGREN J. Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. *J Intern Med* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jul 18];229(5):421–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2040868/>
54. Isaksson H, Konarski K, Theorell T. The psychological and social condition of hypertensives resistant to pharmacological treatment. *Soc Sci Med* [Internet]. 1992 [cited 2023 Jul 18];35(7):869–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1411687/>
55. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2023 Jul 18];35(3):769–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561554/>

56. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, et al. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Jul 18];49(1):27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116758/>
57. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 18];373(9671):1275–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332353/>
58. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Aug 9 [cited 2023 Jul 18];58(7):765–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816315/>
59. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, De Leeuw PW, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 Jul 18];54(3):530–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620513/>
60. Aronow HD, Li J, Parikh SA. Where and when device therapy may be useful in the management of drug-resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Jul 18];16(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326400/>
61. Krohn F, Novello M, van der Giessen RS, De Zeeuw CI, Pel JJM, Bosman LWJ. The integrated brain network that controls respiration. *Elife* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Jul 18];12. Available from: [/pmc/articles/PMC9995121/](https://pmc/articles/PMC9995121/)
62. De Mello Aires M. Fisiologia: Controle da Ventilação. In: *Fisiologia / Margarida De Mello Aires*. 5ª. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2018. p. 1005–119.
63. McCrimmon DR, Mitchell GS, Feldman JL, Alheid GF. Network Control. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009 Jan 1;79–89.
64. Vlemincx E, Van Diest I, Van Den Bergh O. Imposing respiratory variability patterns. *Appl Psychophysiol Biofeedback* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Jul 19];37(3):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419514/>
65. Guyenet PG. Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors. *Compr Physiol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Jul 19];4(4):1511. Available from: [/pmc/articles/PMC4794276/](https://pmc/articles/PMC4794276/)
66. Machado BH, Zoccal DB, Moraes DJA. Neurogenic hypertension and the secrets of respiration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jul 19];312(6):R864–72. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00505.2016>
67. Zoccal DB, Furuya WI, Bassi M, Colombari DSA, Colombari E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front Physiol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 19];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009507/>
68. Jouett NP, Watenpaugh DE, Dunlap ME, Smith ML. Interactive effects of hypoxia, hypercapnia and lung volume on sympathetic nerve activity in humans. *Exp Physiol* [Internet]. 2015 Sep 1

- [cited 2023 Jul 19];100(9):1018–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132990/>
69. Accorsi-Mendonça D, Castania JA, Bonagamba LGH, Machado BH, Leão RM. Synaptic profile of nucleus tractus solitarius neurons involved with the peripheral chemoreflex pathways. *Neuroscience*. 2011 Dec 1;197:107–20.
 70. Accorsi-Mendonça D, Machado BH. Synaptic transmission of baro- and chemoreceptors afferents in the NTS second order neurons. *Auton Neurosci* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Jul 19];175(1–2):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305891/>
 71. Keir DA, Duffin J, Millar PJ, Floras JS. Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *J Physiol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];597(13):3281–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087324/>
 72. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2023 Jul 19];144(3):E56–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148375/>
 73. Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, Owen JG, Reisin E. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 19];24(6):173–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246797/>
 74. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2023 Jul 19];138(2):434–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682533/>
 75. Fatouleh R, Macefield VG. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity is not increased in essential hypertension or chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Jul 19];589(Pt 20):4997–5006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844003/>
 76. Guyenet PG, Bayliss DA, Stornetta RL, Kanbar R, Shi Y, Holloway BB, et al. Interdependent feedback regulation of breathing by the carotid bodies and the retrotrapezoid nucleus. *J Physiol* [Internet]. 2018 Aug 8 [cited 2023 Jul 19];596(15):3029. Available from: [/pmc/articles/PMC6068251/](https://pmc/articles/PMC6068251/)
 77. Siński M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A, et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Jul 19];35(5):487–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22158114/>
 78. Dempsey B, Le S, Turner A, Bokiniec P, Ramadas R, Bjaalie JG, et al. Mapping and Analysis of the Connectome of Sympathetic Premotor Neurons in the Rostral Ventrolateral Medulla of the Rat Using a Volumetric Brain Atlas. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jul 19];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298886/>
 79. van den Bosch OFC, Alvarez-Jimenez R, de Grooth HJ, Girbes ARJ, Loer SA. Breathing variability—implications for anaesthesiology and intensive care. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec

- 1 [cited 2023 Jul 19];25(1):1–13. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03716-0>
80. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, Volckaerts T, Vrints C, Vissers D. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation--a systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];190(1):161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918072/>
81. Agostoni P, Corrà U, Emdin M. Periodic Breathing during Incremental Exercise. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];14(Supplement_1):S116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443680/>
82. Stokes W. The disease of the heart and aorta. Dublin: Hodges and Smith. 1854.
83. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted in fat. *Dublin Hosp Rep. Vol. 2. Dublin Hosp Rep*; 1818. 216–219 p.
84. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, Bandera F, Generati G, Labate V, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jul 19];23(3):328–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868603/>
85. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Jul 19];153(5):859–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452165/>
86. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 19];167(6):2710–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795401/>
87. Corrà U, Giordano A, Mezzani A, Giannuzzi P, Piepoli M, Coats AJS. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 19];121(5):1572–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006446/>
88. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Jul 24 [cited 2023 Jul 19];50(4):299–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659196/>
89. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Jun 18 [cited 2023 Jul 19];41(12):2175–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821243/>
90. Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Jul 19];22(7):185–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062973/>

91. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Jul 19];16(10):799–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20932461/>
92. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Nov [cited 2023 Jul 19];29(22):2751–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836201/>
93. Hollmann W, Prinz JP. Ergospirometry and its history. *Sports Med* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 19];23(2):93–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068094/>
94. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 Jul 13 [cited 2023 Jul 19];122(2):191–225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585013/>
95. Fleg JL. Breathing Not Properly During Exercise: Prognostic Implications in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17):1824–5.
96. Castro RRT, Magini M, Pedrosa S, Sales ARK, Nóbrega ACL. Principal components analysis to evaluate ventilatory variability: comparison of athletes and sedentary men. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jul 19];49(3):305–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052857/>
97. Castro RRT, Pedrosa S, Nóbrega ACL. Different ventilatory responses to progressive maximal exercise test performed with either the arms or legs. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 19];66(7):1137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876964/>
98. Castro RRT, Antunes-Correa LM, Ueno LM, Rondon MUPB, Negrão CE, Nobrega ACL. Ventilation variability inversely correlates to ejection fraction in heart failure. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Jul 19];36(6):1482–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119206/>
99. Jennings JR, Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? *Neuroimage* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Jul 19];47(3):914. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688/>
100. Owens NC, Verberne AJM. Regional haemodynamic responses to activation of the medial prefrontal cortex depressor region. *Brain Res* [Internet]. 2001 Nov 23 [cited 2023 Jul 19];919(2):221–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701134/>
101. Tavares RF, Antunes-Rodrigues J, De Aguiar Corrêa FM. Pressor effects of electrical stimulation of medial prefrontal cortex in unanesthetized rats. *J Neurosci Res* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2023 Jul 19];77(4):613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15264231/>
102. Binkofski F, Loebig M, Jauch-Chara K, Bergmann S, Melchert UH, Scholand-Engler HG, et al. Brain Energy Consumption Induced by Electrical Stimulation Promotes Systemic Glucose Uptake. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):690–5.

103. Vernieri F, Assenza G, Maggio P, Tibuzzi F, Zappasodi F, Altamura C, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Jul 19];41(9):2087–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671257/>
104. Cogiamanian F, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F, Ciocca M, Priori A. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med Hypotheses* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Jul 19];74(2):332–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775822/>
105. 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* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Jul 19];3(7):383–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611487/>
106. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2023 Jul 19];35(3):1113–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17337213/>
107. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 19];1(3):206–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633386/>
108. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. *J Physiol* [Internet]. 1964 Aug 1 [cited 2023 Jul 19];172(3):369–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14199369/>
109. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Jul 19];117(4):845–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16427357/>
110. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W, et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] (multiple letters). *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 19];114(11):2220–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14580622/>
111. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010 May 28 [cited 2023 Jul 19];141(2):122–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910061/>
112. Montenegro RA, Farinatti P de TV, Fontes EB, Soares PP da S, Cunha FA da, Gurgel JL, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2023 Jul 19];497(1):32–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527314/>
113. Brunoni AR, Vanderhasselt MA, Boggio PS, Fregni F, Dantas EM, Mill JG, et al. Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Jul 19];38(1):58–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626867/>

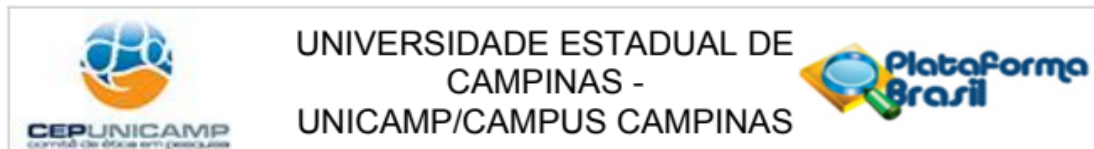
114. Petrocchi N, Piccirillo G, Fiorucci C, Moscucci F, Di Iorio C, Mastropietri F, et al. Transcranial direct current stimulation enhances soothing positive affect and vagal tone. *Neuropsychologia* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jul 19];96:256–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126625/>
115. Okano AH, Fontes EB, Montenegro RA, De Tarso Veras Farinatti P, Cyrino ES, Li LM, et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br J Sports Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Jul 19];49(18):1213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446641/>
116. Schestatsky P, Simis M, Freeman R, Pascual-Leone A, Fregni F. Non-invasive brain stimulation and the autonomic nervous system. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jul 19];124(9):1716–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684898/>
117. Hamner JW, Villamar MF, Fregni F, Taylor JA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and the cardiovascular responses to acute pain in humans. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jul 19];126(5):1039–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288502/>
118. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, Ministro G, Ferreira-Melo SE, Castaño JB, et al. Transcranial direct current stimulation modulates autonomic nervous system and reduces ambulatory blood pressure in hypertensives. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 19];43(4):320–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423544/>
119. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, Ministro G, Ferreira-Melo SE, Castaño JB, et al. Acute and Short-Term Autonomic and Hemodynamic Responses to Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Resistant Hypertension. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 19];9:853427. Available from: [/pmc/articles/PMC8962672/](https://pmc/articles/PMC8962672/)
120. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2023 Jul 19];35(3):769–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561554/>
121. Knotkova H, Rosedale M, Strauss SM, Horne J, Soto E, Cruciani RA, et al. Using Transcranial Direct Current Stimulation to Treat Depression in HIV-Infected Persons: The Outcomes of a Feasibility Study. *Front Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 19];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22719732/>
122. Sampaio LANPC, Fraguas R, Lotufo PA, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review of non-invasive brain stimulation therapies and cardiovascular risk: implications for the treatment of major depressive disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 19];3(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087653/>
123. De Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2023 Jul 19];64(18):1955–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823108/>

124. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960 Feb 1 [cited 2023 Jul 19];23(1):56–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14399272/>
125. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Vieira GP, et al. Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial--SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Jul 19];32(1):90–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854930/>
126. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2023 Jul 19];150(2):384–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759278/>
127. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Jul 19];97(4):3109–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251360/>
128. Sequeira H, Viltart O, Ba-M'Hamed S, Poulain P. Cortical control of somato-cardiovascular integration: neuroanatomical studies. *Brain Res Bull* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2023 Jul 19];53(1):87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033212/>
129. Schestatsky P, Simis M, Freeman R, Pascual-Leone A, Fregni F. Non-invasive brain stimulation and the autonomic nervous system. *Clinical Neurophysiology*. 2013 Sep 1;124(9):1716–28.
130. Viltart O, Mullier O, Bernet F, Poulain P, Ba-M'Hamed S, Sequeira H. Motor cortical control of cardiovascular bulbar neurones projecting to spinal autonomic areas. *J Neurosci Res* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];73(1):122–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815716/>
131. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport* [Internet]. 1980 [cited 2023 Jul 19];51(1):234–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7394286/>
132. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Jul 19];97(5):1866–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220300/>
133. Bard RL, Gillespie BW, Clarke NS, Egan TG, Nicklas JM. Determining the best ventilatory efficiency measure to predict mortality in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2006 May [cited 2023 Jul 19];25(5):589–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678039/>
134. Atala MM, Goulart A, Guerra GM, Mostarda C, Rodrigues B, Mello PR, et al. Arg16Gly and Gln27Glu β 2 adrenergic polymorphisms influence cardiac autonomic modulation and baroreflex sensitivity in healthy young Brazilians. *Am J Transl Res* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 19];7(1):153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446532/>
135. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.

136. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 19];40(12):1470–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447956/>
137. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I, et al. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Jul 19];21(9):989–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617881/>
138. White WB, Anwar YA. Evaluation of the overall efficacy of the Omron office digital blood pressure HEM-907 monitor in adults. *Blood Press Monit* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 19];6(2):107–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433132/>

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA (TDCS) NA VARIABILIDADE VENTILATÓRIA E HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO DE PACIENTES HIPERTENSOS

Pesquisador: Bruno Rodrigues

Área Temática:

Versão: 3

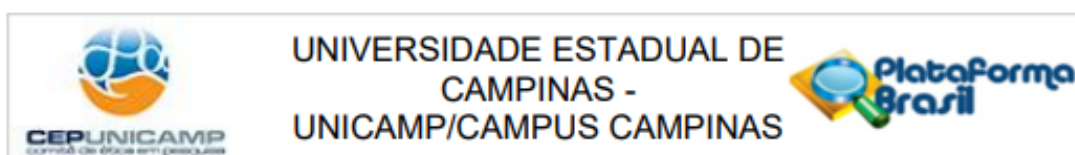
CAAE: 86618317.0.0000.5404

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.023.354



Continuação do Parecer: 6.023.354

Biorepositório / Biobanco	Regulamentodebiorepositorio.pdf	15/05/2018 22:54:17	Bruno Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Autorizacaoprofheitor.pdf	15/05/2018 22:53:09	Bruno Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	FolharespHC.pdf	15/05/2018 22:50:24	Bruno Rodrigues	Aceito
Outros	IFUNICAMP.pdf	15/03/2018 18:01:18	Bruno Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 26 de Abril de 2023

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

ANEXO 2 – ACEITAÇÃO DA REVISTA PARA USAR ARTIGO NA DISSERTAÇÃO

25/10/2022 15:46

Gmail - Re: Bruno Rodrigues [220927-003979]



Bruno Rodrigues <prof.brodrigues@gmail.com>

Re: Bruno Rodrigues [220927-003979]

Permissions Helpdesk <permissionshelpdesk@elsevier.com>
Responder a: Permissions Helpdesk <permissionshelpdesk@elsevier.com>
Para: prof.brodrigues@gmail.com

27 de setembro de 2022 07:05



Dear Bruno Rodrigues,

Thank you for contacting us.

Please note that, as one of the authors of this article, you retain the right to reuse it in your thesis/dissertation. **You do not require formal permission** to do so. You are permitted to post this Elsevier article online if it is embedded within your thesis. You are also permitted to post your Author Accepted Manuscript online.

However posting of the final published article is prohibited.

*"As per our [Sharing Policy](#), authors are permitted to post the Accepted version of their article on their institutional repository – as long as it is for **internal institutional use only**.*

It can only be shared publicly on that site once the journal-specific embargo period has lapsed. For a list of embargo periods please see: [Embargo List](#).

You are not permitted to post the Published Journal Article (PJA) on the repository."

Please feel free to contact me if you have any queries.

Kind regards,

Thomas Rexson Yesudoss
Copyrights Coordinator
ELSEVIER | HCM - Health Content Management

Visit [Elsevier Permissions](#)