

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) comparada à Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) na produção de serotonina plasmática

Raimundo, R. J. S.*, Neto, J. P. B.*, Cardoso, L. X.**, Nóbrega, V. O.**, Araújo, L. A.**

*Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

**FGA/Gama (DF), Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

e-mail: fiseandro@gmail.com

Resumo: A busca constante de novas tecnologias que possam ser utilizadas com finalidade terapêutica tem estimulado novas pesquisas e colocado a fisioterapia em uma posição de vanguarda. Pesquisas relacionadas com a estimulação cortical estão em primeira linha no que se refere ao controle da dor. Pensando neste aspecto, foi aplicado a ETCC nos padrões utilizados para controle da dor com o objetivo de avaliar as possíveis alterações nos níveis de serotonina plasmática e tentar elucidar seus efeitos, verificando sua correlação com os níveis de serotonina plasmática obtidos pela TENS. O estudo foi um ensaio clínico com dois grupos, um de pesquisa e outro controle, separados de forma aleatória e submetidos a uma única sessão de estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua, onde os níveis de serotonina foram medidos antes e depois da estimulação. Não houve diferenças significativas entre as médias de concentração de serotonina dos grupos em nenhuma das duas medições. Verificou-se, portanto, que a ETCC nos moldes de montagem utilizado: céfalo-cefálica, com estimulação em M1 esquerda e supra orbital direita, montagem esta muito utilizada em tratamento para dor, não apresentou resultado significativo no aumento dos níveis de serotonina plasmática, sendo sugerido novas pesquisas que possam abordar a estimulação em outras áreas corticais com o cruzamento dos níveis serotoninérgicos e cortisol plasmático.

Palavras-chave: ETCC, TENS, serotonina.

Abstract: The constant search for new technologies who can be used for a therapeutic purpose have stimulated new researchers and put the physiotherapy in a vanguard position. Researches related to the cortical stimulation are in the first position in which refer to pain control. Thinking about this aspect, the Transcutaneous Direct-Current Stimulation - tDCS was applied with the standards used for pain control in order to evaluate the possible changes in plasma serotonin levels and to try to elucidate their effects, verifying their correlation with the plasma serotonin levels obtained by the Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation - TENS. The study was a clinical trial and it was performed with two groups, one of them for research and the other for control. They were randomly separated and submitted to a single session of transcranial electrical stimulation, where the

serotonin levels were measured before and after the stimulation. There were no significant differences between the serotonin concentration means of the groups in any of the two measurements. Thus, it was verified that the tDCS in the mounting molds used: Cephalic-cephalic, M1-left stimulation and supra-right orbital, where this assembly is widely used in pain treatment, did not show significative results in serotonin increasing levels, where it is suggested new researchers that can approach the stimulation in other cortical areas with the crossing of serotonergic levels and plasma cortisol.

Keywords: tDCS, TENS, serotonin.

Introdução

A fisioterapia durante muitos anos vem utilizando a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) para tratamento dos quadros de dor. Baseado na teoria das comportas, a TENS tem obtidos excelentes resultados, sendo sua eficácia notoriamente comprovada. Estudos recentes [1], no entanto, apontam a TENS para uma implicação pouco observada, que é a possível correlação de seus efeitos nos níveis plasmáticos de serotonina.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) são duas técnicas de estimulação cortical que podem atuar na modulação de regiões específicas do córtex. Recentemente liberado para utilização clínica na dor crônica através da EMT, a estimulação cortical pela ETCC é essencialmente experimental. Logo, ainda não está claro através das pesquisas já desenvolvidas os resultados que estas ferramentas podem ter na redução de dor.

A principal relação entre os efeitos da ETCC e da TENS estão nas pesquisas que envolvem o neurotransmissor chamado serotonina. Com produção central localizado no núcleo central da Rafe e pelas células caliciformes do intestino delgado, a maior diferença está no efeito que cada uma causa no controle da dor [2-4]. Raimundo et. al. [5] em um ensaio clínico, conseguiram demonstrar que a TENS de alta frequência teve resultado satisfatório na elevação dos níveis plasmáticos de serotonina, corroborando com pesquisas anteriores que também demonstravam estes resultados, como em [6; 7]. A correlação dos níveis de serotonina

com possível quadro de dor [8], principalmente na dor crônica (fibromialgia), relaciona esse quadro com uma diminuição nos níveis plasmáticos de serotonina. O uso combinado da ETCC com o TENS tem se mostrado um potente recurso terapêutico e com efeitos diferentes, uma vez que a ETCC atua em neuroplasticidade cortical [9]. Além disso, a EMT e a ETCC podem ser relacionadas à tratamentos e manipulação farmacológica, com o intuito de potencializar o efeito analgésico.

Neste estudo foi aplicado a ETCC nos padrões utilizados para controle da dor, com o objetivo de avaliar as possíveis alterações nos níveis de serotonina plasmática, na tentativa de elucidar seus efeitos no tratamento de dor.

Materiais e métodos

O estudo foi randomizado, single-blind, placebo controlado e os sujeitos da pesquisa foram divididos em dois grupos compostos por sujeitos acima de 18 anos, saudáveis, residentes em Brasília, recrutados por aviso em redes sociais, avisos dentro da Universidade de Brasília e por convite. Foram excluídos os voluntários que aceitaram participar do projeto, mas não respeitaram o jejum de 12 horas antes da coleta de sangue. O grupo para pesquisa contou com 5 voluntários, que receberam a ETCC e um grupo controle, com estimulação placebo também com 5 voluntários (*sham stimulation*).

Todos os voluntários foram esclarecidos do tipo de pesquisa a ser realizado e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (projeto 66/09). Não foram fornecidas informações detalhadas sobre os objetivos da pesquisa para não comprometer os resultados por interação dos voluntários e também em nenhum momento os pacientes foram informados ou tiveram contato com os resultados obtidos nas coletas para evitar interferência nas coletas posteriores. Os pacientes foram orientados a permanecerem em silêncio durante o período da estimulação para não comprometerem a coleta de dados. Todos os voluntários dos dois grupos foram avaliados antes e depois da estimulação.

O aparelho foi posicionado atrás do voluntário para impedir qualquer acompanhamento da estimulação e dos procedimentos. A estimulação do grupo *sham* (controle) também foi de 20 minutos, porém, o aparelho era desligado após 30 segundos de estimulação ativa. Este procedimento dava a entender para o paciente que a corrente estava ativa, pois ele sentia o “formigamento” normalmente presente no início das sessões, enquanto a

corrente é elevada ao seu nível constante. Uma vez mantida nesse nível, a corrente, mesmo na estimulação real, não produz qualquer sensação.

O aparelho utilizado foi o ENDOPHASYS – D, produzido pela KLD e aprovado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). O aparelho utilizado na pesquisa é um estimulador de corrente contínua padrão que atende perfeitamente às necessidades do estudo (intensidade e tipo de corrente), podendo ser inclusive utilizado como recurso de tratamento por ETCC. O sujeito permaneceu sentado, com pernas e braços apoiados e a estimulação foi realizada com 1 mA de corrente em um tempo total de 20 minutos. Após os 20 minutos, a estimulação com corrente direta cortical (ou estimulação *sham*) foi interrompida, o aparelho desligado e os eletrodos retirados.

A coleta de sangue para a análise da dosagem de serotonina plasmática foi realizada pelo Laboratório Pasteur de Brasília - DF, posto localizado no Setor Hospitalar Sul, Centro Médico de Brasília. Foi utilizada uma sala com ambiente climatizado, mantendo-se a temperatura entre 23 e 24°C. Foram realizadas duas coletas, uma antes da aplicação da estimulação elétrica transcraniana (real ou *sham*) e a outra logo após o encerramento da estimulação.

Para a coleta foi dada a opção de ser deixado um escalpe no braço dos voluntários ou realizar a punção do sangue através de tentativas de acesso venoso periférico em cada momento da coleta, sendo a amostra retirada nas duas etapas, antes da estimulação elétrica, logo após a sessão de estimulação elétrica e trinta minutos depois da sessão da estimulação, ficando o laboratório responsável pela guarda e conservação das amostras.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de Ética em pesquisa – CEP/FS sob o registro de projeto nº 66/09.

Resultados

Com a intenção de fazer uma descrição detalhada das respostas encontradas nos voluntários, os resultados foram analisados mediante um modelo de ANOVA de desenho misto.

É possível verificar, de acordo com a Tabela 1 e a Tabela 2, que não houve diferenças significativas entre as médias de concentração de serotonina dos grupos em nenhuma das duas medições. Pode-se ver que a ETCC não tem influência na produção de serotonina plasmática, pois tanto o grupo placebo quanto o grupo de pesquisa mostraram as mesmas características de elevação nos níveis plasmático.

Tabela 1 - Análise Estatística dos dados obtidos com os testes

Grupo				IC95%			t	p
	Serotonina	Controle	Experimental	Diferença Média	Limite Inferior	Limite Superior		

Basal	28,7(3,8)	26,9(3,2)	1,7	-3,3	6,8	0,790	0,452
Final	30,2(5,8)	28,7(1,6)	1,8	-4,7	7,7	0,552	0,607

Tabela 2 – Continuação da Análise Estatística dos dados obtidos com os testes

	Média			IC95%			
	Basal	Final	Diferença Média	Limite Inferior	Limite Superior	F	P
Serotonina	27,8 (3,4)	29,5 (4,1)	-1,7	-4,0	0,6	2,823	0,131

Discussão

Não ficou evidenciado que a ETCC possa ter influência na produção de serotonina plasmática a partir do momento em que tanto o grupo placebo quanto o grupo pesquisa apresentaram as mesmas características e elevação nos níveis plasmáticos.

Raimundo et. al. [4] em suas pesquisas com respostas autonômicas, observaram uma alteração nos níveis de cortisol em pacientes submetidos a ETCC, chegando a conclusão de que a elevação e diminuição do mesmo foi devido a ansiedade proveniente da pesquisa, sendo ele um análogo da serotonina, naturalmente a ansiedade pode provocar um aumento no nível de cortisol e consequente diminuição nos níveis serotoninérgicos.

Nos trabalhos com ETCC em dor crônica, existe uma relação de possível causa e efeito da interpretação da dor no sistema nervoso central, isso poderia ser motivado pela recaptação serotoninérgica, uma vez que nos casos de depressão este resultado já foi observado [10-14].

É provável que a membrana hematoencefálica também funcione como barreira para respostas química oriundas do Sistema Nervoso Central (SNC) o que justificaria a resposta diminuída da serotonina plasmática, sendo que, não ocorre a passagem da serotonina plasmática para o SNC e sim a produção da mesma pelo triptofano.

Os estudos com a TENS e o aumento serotoninérgico devem ter uma resposta fisiológica que não deve ser mediada pelo sistema nervoso central. Segundo [5] são atribuídos eventos de aumento dos níveis de serotonina à frequência utilizada na TENS e a possível correlação com pontos de acupuntura, mesmo que em animais a frequência de resposta foi de baixa frequência o sem nenhuma resposta significativa.

A união do TENS com a ETCC [9] teve resultado melhor do que em estudo das técnicas isoladas, sendo comprovado em pesquisas que a TENS assim como a ETCC apresentam resultados positivos no controle da dor crônica, porém, o efeito destas respostas sobre a ação serotoninérgica plasmática ainda se torna inconclusivo.

Conclusão

Visto isso, observa-se que a ETCC nos moldes de montagem utilizado, não apresentou resultado significativo no aumento dos níveis de serotonina

plasmático, não apresentando os mesmos resultados obtidos com a TENS. Portanto a ETCC não tem indicação para aumento de serotonina plasmática, sendo sugeridas novas pesquisas que possam abordar a estimulação em outras áreas corticais com o cruzamento dos níveis serotoninérgicos e cortisol plasmático.

Agradecimentos

Agradecimentos à Universidade de Brasília (UnB) e ao laboratório Pasteur de Brasília – DF pelo apoio prestado na realização desta pesquisa.

Referências

- [1] Raimundo AKS, Sousa LA, Silveira RF, Cerqueira MCD, Rodrigues J, Dini PD. Dosagem de serotonina sistêmica após aplicação da eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS). Fisioter. Mov. Curitiba. v. 22, n. 3, p. 365-374; 2009.
- [2] Boggio PS, Valasek CA, Campanha C, Giglio AC, Baptista NI, Lapenta OM, et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. NeuropsycholRehabil. 2011 Oct;21(5):703-16.
- [3] Boggio PS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). Neuropsychologia. 2009 Jan;47(1):212-7.
- [4] Raimundo RJ, 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). BrainStimul. 2012 Jul;5(3):196-200.
- [5] Raimundo AKdS. Dosagem de serotonina sistêmicas após aplicação da eletroestimulação transcutânea nervosa (TENS). RevFisiot Mov. 2009;22(3):365-74.
- [6] SluKa. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. J PharmacolExpTher. 1999;289:840-6.
- [7] Sluka. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. The JournalalofPain. 2003;3:109-21.
- [8] Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. Eur J Neurol. 2008 Oct;15(10):1124-30.

- [9]Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, et al. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain*. 2009 Oct;25(8):691-5.
- [10]Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):188-91.
- [11] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006 May;122(1-2):197-209.
- [12]Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? *J Affect Disord*. 2009 Oct;117(3):137-45.
- [13]Ben Taib NO, Manto M. Trains of transcranial direct current stimulation antagonize motor cortex hypoexcitability induced by acute hemicerebellectomy. *J Neurosurg*. 2009 Oct;111(4):796-806.
- [14]Bikson M, Bulow P, Stiller JW, Datta A, Battaglia F, Karnup SV, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: a general system for quantifying transcranial electrotherapy dosage. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Sep;10(5):377-85.