

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – ICBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

LUCAS CHAGAS SILVA

**PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM DIFERENTES MOMENTOS  
DA APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA E SEUS EFEITOS SOBRE O DESEJO DE FUMAR EM TABAGISTAS**

MACEIÓ – AL

2020

LUCAS CHAGAS SILVA

**PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM DIFERENTES MOMENTOS  
DA APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA E SEUS EFEITOS SOBRE O DESEJO DE FUMAR EM TABAGISTAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, para exame de Defesa, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Ximenes da Silva

MACEIÓ – AL

2020

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**  
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

S586p Silva, Lucas Chagas.  
Prática de exercício físico aeróbico em diferentes momentos da  
aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua e seus efeitos  
sobre o desejo de fumar em tabagistas / Lucas Chagas Silva. – 2020.  
102 f. : il., figs., grafs. e tabs. color.

Orientadora: Adriana Ximenes da Silva.  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal  
de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 77-94.  
Anexos: f. 95-102.

1. Exercício aeróbico. 2. Estimulação transcraniana por corrente  
contínua. 3. Tabagismo. I. Título.

CDU: 616.8: 613.84

Aos meus pais, Alberto Francisco Silva e Eliane Chagas Silva e a minha irmã Uiara Chagas Silva, por todo amor, carinho e aconselhamentos durante toda a vida.

A minha noiva, Lais Santos da Silva por toda compreensão, companheirismo e paciência, por estar ao meu lado em todos os momentos.

DEDICO

## AGRADECIMENTOS

À **Deus** primeiramente, o único que conhece os mais profundos dos sonhos e capaz de torná-los realidade. Sou grato por me conhecer melhor do que eu mesmo e ter permitido que esse sonho fosse concretizado, nada teria sido possível sem a Sua vontade.

Aos meus pais, **Alberto Francisco Silva e Eliane Chagas Silva**, não existem palavras suficientes para expressar minha gratidão por todos os ensinamentos e valores sem os quais eu não chegaria até aqui. Agradeço a Deus todos os dias por suas vidas. Muito obrigado por todo o suporte e compreensão de vocês. Essa conquista é nossa, sem vocês jamais chegaria até aqui. Amo vocês do fundo do meu coração.

À minha irmã, **Uiara Chagas Silva**, que como primogênita cuida de mim em todos os momentos, exemplo de que união não significa necessariamente reunião. Minha querida irmã, você é meu modelo de pessoa, obrigado por todos os ensinamentos, conselhos e pelas palavras de apoio, obrigado por me ensinar, incentivar e mostrar que é possível ir mais além do que se imagina.

À minha noiva, **Lais Santos da Silva**, pelo companheirismo, paciência e amor. Obrigado por sempre me ouvir e me acalmar, por estar sempre presente mesmo que não fisicamente, em mais uma conquista. Obrigado por sempre me transmitir confiança e acreditar em minha capacidade. Todos os dias agradeço a Deus por permitir ter você na minha vida.

À minha avó **Helena José de Toledo da Rosa**, por todo amor e carinho, sempre presente em toda minha vida. Obrigado por sempre estar intercedendo por mim e mesmo de longe continuar cuidando de mim.

À minha orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Ximenes da Silva**, pelo acolhimento e oportunidade de aprendizado. Por sua riqueza de conhecimento e dedicação no ensino não só do meio acadêmico e pesquisa, mas como ser humano também. Muito obrigado por acreditar em mim e por compartilhar a fascinação pela neurociência.

À **Doutoranda Giselma Alcântara da Silva**, pela parceria na pesquisa e na vida. Obrigado por compartilhar esse momento tão importante, nada disso seria possível sem sua presença

constante ao meu lado. Agradeço por oportunizar tudo isso e por todos os momentos que passamos juntos, bons e maus, pelas conversas e confissões. Obrigado por criar as condições necessárias para que esse trabalho fosse concretizado, por me guiar e me orientar.

Ao **Prof. Dr. Euclides Maurício Trindade Filho**, pela disponibilidade, paciência e dedicação. Por ter aberto as portas do seu laboratório para o desenvolvimento da pesquisa, pelas conversas estimulantes e ensinamentos constantes durante todo esse tempo.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Prado** e ao **Dr. José Clementino Neto**, pelas considerações feitas na qualificação, enriquecendo ainda mais este trabalho e ampliando os horizontes e perspectivas.

À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Katia Monte Silva**, por abrir seu laboratório e compartilhar seu conhecimento na pesquisa em neuromodulação, e por sua atenção e disponibilidade em ajudar.

Em especial aos meus companheiros e amigos do Laboratório de Eletrofisiologia e Metabolismo Cerebral, a grande família LEMC-UFAL, **José Clementino Neto, Lanni Sarmiento, Maísa Araújo, Giselma Alcântara, Cibelle Bastos, Carmelita Bastos, Eduardo Oliveira e Guilherme Albuquerque**, por toda contribuição que cada um teve não só no meu desenvolvimento acadêmico, mas também como pessoa. Obrigado por toda ajuda e por todas as conversas e reuniões que tivemos juntos. Espero de coração levar a amizade de vocês para toda a vida.

À **Fany Pereira de Araújo Soares**, por todo suporte dado durante a realização da pesquisa, pelas conversas e momentos de descontração tão importantes.

Ao **Mestrando Johseph Paballo Gomes de Souza**, pela colaboração e pela troca de conhecimentos e companheirismo ao longo do trabalho.

Aos alunos, **Marcela Cristina dos Santos Barros, Maykon Wanderley Leite Alves da Silva** e **Victor de Macêdo Ferreira**, pela participação e colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Chrystiane Vasconcelos Andrade Toscano** e ao **Prof. Dr. José Jean de Oliveira Toscano**, os principais responsáveis pela minha iniciação científica, grandes

incentivadores. Obrigado por terem oportunizado experiências que fizeram a diferença para que eu pudesse estar aqui hoje.

Ao meu grande amigo **Artner Lavosier Silva Belo**, por estar ao meu lado durante todos esses anos. Por ouvir meus desabafos e dividir os momentos de apreensão e alegria, pelos momentos de descontração que tanto me ajudam em momentos difíceis.

Em especial a cada um dos **voluntários**, que acreditaram e confiaram em nossa proposta de trabalho. Obrigado por fazerem parte desta etapa e pelas experiências trocadas durante o progresso da pesquisa.

À **Universidade Federal de Alagoas (UFAL)**, ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS)** e à **Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)**, pelo apoio e assistência prestados e por oportunizar a realização de um sonho.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES)** e à **Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL)** pelo apoio financeiro e pela concessão da bolsa.

**Muito obrigado!**

“Até você se tornar  
consciente, o inconsciente irá  
dirigir sua vida e você vai  
chamá-lo de destino”.

(Carl Gustav Jung)

## RESUMO

O uso do tabaco associado ao sedentarismo está entre as principais causas comportamentais de mortalidade em todo o mundo. Estudos têm relatado uma série de mudanças no comportamento relacionados ao exercício físico aeróbico (EFA) em tabagistas, como um efeito positivo geral no funcionamento cognitivo, especialmente em áreas de cognição dependente do córtex pré-frontal. Outro método que vem demonstrando ser promissor para reduzir o desejo de fumar é a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Uma vez que os benefícios cognitivos do EFA e da ETCC ativam áreas cerebrais comuns como o córtex pré-frontal, e que são duas técnicas que podem ser utilizadas em combinação, é plausível supor que o efeito da associação de ambas as intervenções possa ser aditivo. Diante do exposto, o objetivo principal desse estudo é verificar se a associação do EFA com a ETCC desempenha um efeito aditivo sobre o desejo de fumar em tabagistas quando comparado a utilização da ETCC isolada e identificar em qual o momento (antes, durante ou após) o EFA deve ser aplicado, associado à ETCC. Realizamos um ensaio clínico randomizado, com delineamento pré e pós-teste de quatro grupos: G1 (ETCC); G2 (1º ETCC 2º EFA); G3 (1º EFA 2º ETCC) e G4 (EFA e ETCC simultaneamente), em um total de 39 participantes. Os voluntários receberam ETCC anodal na área do córtex pré-frontal (F4) e catodal na área temporal (T3) a uma intensidade de 2,0 mA por 20 minutos durante cinco dias consecutivos. Os grupos G2, G3 e G4 além da ETCC foram submetidos ao EFA de intensidade moderada em esteira por 40 minutos (5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício moderado e 5 minutos de volta a calma) antes, após ou durante ETCC a depender do grupo. Foram avaliados o nível de dependência, monóxido de carbono exalado, grau de motivação, número de cigarros consumido e nível de desejo. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student ou com o teste de Wilcoxon e ANOVA one-way ou o teste de Kruskal-Wallis, sendo considerados significantes quando  $p < 0,05$ . Os grupos G2 e G4 mostraram uma redução significativa de 32,95% e 50,13% respectivamente no desejo de fumar, quando comparados os momentos pré e pós teste. Para o nível de dependência, os grupos apresentaram redução significativa de 23,08%, 31,38%, 43,19% e 39,54% respectivamente quando comparados os momentos pré e pós teste. O monóxido de carbono exalado apresentou reduções significativas de 46,78%, 42,17% e 44,50% para os grupos G2, G3 e G4 respectivamente quando comparados os momentos pré e pós teste. Para a variável do número de cigarros consumidos, houve uma redução significativa ao longo do tempo no consumo para todos os grupos. Apesar de encontrarmos um perfil de diminuição mais acentuado nos grupos onde há associação, não houve diferença significativa entre esses grupos e o do ETCC para nenhuma variável avaliada. Os resultados demonstram que cinco sessões de EFA realizados durante ou depois da ETCC podem reduzir o desejo de fumar, o nível de dependência, os níveis de monóxido de carbono exalado e o número de cigarros consumidos entre os momentos pré e pós teste, e o perfil de diminuição mais acentuado nos grupos onde há associação sugere o EFA como um provável potencializador dos efeitos positivos moduladores da ETCC em tabagistas.

**Palavras-chave:** Estimulação Cerebral; Exercício Físico; Tabagismo

## ABSTRACT

Tobacco use with a sedentary lifestyle is among the main behavioral causes of mortality worldwide. Studies have reported a series of changes in behavior related to aerobic exercise (AE) in smokers, has a positive effect on cognitive functioning, especially in the cognitive domains dependent on the prefrontal cortex. Another method that has been shown to be a promising to reduce the desire to smoke is Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS). Since the cognitive benefits of AE and TDCS activate common brain areas such as the prefrontal cortex, in addition, they are two techniques that can be used in combinations, for these reasons it is plausible that they may have additive effects. Given the above, the main objective of this study is to verify whether the association of AE with TDCS has an additive effect on the desire to smoke in smokers when compared to the use of isolated TDCS and to identify when (before, during or after) AE must be applied, associated with TDCS. We conducted a randomized clinical trial, with pre- and post-test design of four groups: G1 (TDCS); G2 (1st TDCS 2nd AE); G3 (1st AE 2nd TDCS) and G4 (AE and TDCS concurrently), with altogether 39 participants. The volunteers received anodal TDCS in the area of the prefrontal cortex (F4) and cathodal TDCS in the temporal region (T3) at an intensity of 2.0 mA for 20 minutes for five consecutive days. Groups G2, G3 and G4 in addition to TDCS were submitted to moderate intensity AE on a treadmill for 40 minutes (5 minutes of warm-up, 30 minutes of moderate exercise and 5 minutes of calm back) before, after or during TDCS depending on the group. The level of dependence, exhaled carbon monoxide, degree of motivation, number of cigarettes smoked, and level of desire were evaluated. The results were analyzed statistically by the Student test or by the Wilcoxon test and one-way ANOVA or by the Kruskal-Wallis test, they were considered significant when  $p < 0.05$ . Groups G2 and G4 showed a significant reduction of 32.95% and 50.13% respectively in the desire to smoke, when comparing the pre- and post-test moments. For the level of dependence, the groups showed a significant reduction of 23.08%, 31.38%, 43.19% and 39.54% respectively when comparing the pre- and post-test moments. Exhaled carbon monoxide showed significant reductions of 46.78%, 42.17% and 44.50% for groups G2, G3 and G4 respectively when comparing the pre- and post-test moments. For the variable number of cigarettes smoked, there was a significant reduction over time in consumption for all groups. Although we found a more accentuated decrease profile in the groups where there is an association, there was no significant difference between these groups and the TDCS for any evaluated variable. The results demonstrate that five AE sessions performed during or after TDCS can reduce the desire to smoke, the level of dependence, the levels of exhaled carbon monoxide and the number of cigarettes smoked between the pre- and post-test moments, and the more accentuated decrease profile in groups where there is an association, suggests AE as a probable enhancer of the positive modulators effects of TDCS in smokers.

**Keywords:** Brain Stimulation; Exercise; Smoking

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Critérios Diagnósticos para o Transtorno por Uso de Tabaco segundo o DSM-V .....	23
Quadro 2 -	Critérios diagnósticos para os transtornos de “uso nocivo”, “síndrome de dependência” e “síndrome de abstinência” para substâncias psicoativas em geral pela CID-10 .....	24
Quadro 3 -	Sequência das alterações moleculares nas bases neurobiológicas da dependência .....	28
Quadro 4 -	Estágios motivacionais relacionadas a dependência à nicotina .....	32
Quadro 5 -	Mecanismos propostos dos principais efeitos do exercício físico sobre o desejo de fumar .....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ciclo de regulação e reforço de receptores nicotínicos .....	30
Figura 2 -	Relação dose-resposta entre atividade física/condicionamento físico e estado de saúde .....	39
Figura 3 -	Relação entre atividade física habitual, aptidão física, saúde e outros fatores .....	41
Figura 4 -	Ilustração do experimento de Galvani com arcos metálicos .....	45
Figura 5 -	Ilustração do experimento de Aldini com bateria voltaica em prisioneiros decapitados .....	46
Figura 6 -	Demonstração do circuito elétrico básico do equipamento de ETCC .....	48
Figura 7 -	Demonstração dos mecanismos moleculares possíveis da ETCC .....	51
Figura 8 -	Montagem bicefálica ilustrativa da estimulação transcraniana por corrente contínua .....	58
Figura 9 -	Posicionamento dos eletrodos para ETCC. Ânodo posicionado em (F4) e cátodo posicionado em (T3) .....	59

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas dos participantes .....	65
------------	---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Pontuação da mudança no nível de dependência (inicial x final) nos grupos .....	66
Gráfico 2 - Pontuação da mudança da concentração dos níveis de monóxido de carbono exalado (inicial x final) nos grupos .....	66
Gráfico 3 - Pontuação da mudança no comportamento relacionado a motivação (inicial x final) nos grupos .....	67
Gráfico 4 - Pontuação da mudança no desejo de fumar (inicial x final) nos grupos	67
Gráfico 5 - Alterações no consumo de cigarros ao longo do tempo nos grupos .....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
AC	Acetilcolina
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i> (Colégio Americano de Medicina esportiva)
AF	Atividade Física
AHA	<i>American Heart Association</i> (Associação Americana do Coração)
AMPA	Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AMPA-R	Receptor de AMPA
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Análise Variância)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychiatric Association</i> (Associação Americana de Psiquiatria)
ATV	Área Tegmental Ventral
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CO	Monóxido de Carbono
COex	Monóxido de Carbono Exalado
CPF	Córtex Pré-Frontal
CQCT	Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco
DCNTs	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais)
EEG	Eletroencefalograma
EFA	Exercício Físico Aeróbico
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FCD	Frequência Cardíaca Desejada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de alimentos e medicamentos)
FTND	<i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i> (Teste de Fagerström para dependência à nicotina)
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> (Ácido Gama Aminobutírico)
GLU	Glutamato

HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis</i> (Eixo Hipotalâmico-Hipófise-Adrenal)
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor 1</i> (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LTD	<i>Long-Term Depression</i> (Depressão a Longo Prazo)
LTP	<i>Long-Term Potentiation</i> (Potencialização a Longo Prazo)
NA	Noradrenalina
nAChR	Receptores Colinérgicos Nicotínicos
NMDA	N-Metil-D- Receptores de Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPM	Partículas Por Milhão
QSU-B	<i>Questionnaire of Smoking Urges-Brief</i> (Questionário sobre o Desejo de Fumar)
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRN	Terapia de Reposição de Nicotina
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
URICA	<i>University of Rhode Island Change Assessment</i> (Escala de Avaliação de Mudanças da Universidade de Rhode Island)
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (Fatores de Crescimento Endotelial Vascular)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
<b>2.1 Tabagismo</b> .....	20
2.1.1 Epidemiologia do tabagismo .....	20
2.1.2 Dependência da nicotina .....	22
2.1.3 Neurobiologia da dependência .....	27
2.1.4 Diagnóstico e tratamento .....	31
2.1.4.1 Abordagem não farmacológica .....	33
2.1.4.2 Abordagem farmacológica .....	34
2.1.4.2.1 Medicamentos nicotínicos .....	34
2.1.4.2.2 Medicamento não nicotínicos .....	35
2.1.4.2.3 Outros medicamentos .....	36
<b>2.2 Atividade Física</b> .....	37
2.2.1 Histórico e sua importância .....	37
2.2.2 Benefícios da AF .....	39
2.2.3 AF e tabagismo .....	42
<b>2.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua</b> .....	44
2.3.1 Breve histórico .....	44
2.3.2 Parâmetros de estimulação .....	47
2.3.2.1 Equipamento .....	47
2.3.2.2 Mecanismos de ação .....	49
2.3.3 Segurança .....	52
2.3.4 ETCC e tabagismo .....	53
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	55
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	56
<b>4.1 Objetivo Geral</b> .....	56
<b>4.2 Objetivos Específicos</b> .....	56
<b>5 MÉTODOS</b> .....	57
<b>5.1 Tipo de Estudo</b> .....	57
<b>5.2 População e Amostra</b> .....	57
<b>5.3 Instrumentos de Coleta</b> .....	58

5.3.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) .....	58
5.3.2 Exercício físico aeróbico (EFA) .....	59
5.3.3 Avaliação do desejo de fumar .....	60
5.3.4 Avaliação do estágio motivacional .....	60
5.3.5 Avaliação da dependência de nicotina .....	60
5.3.6 Verificação do status tabagista .....	61
5.3.7 Consumo de cigarro .....	61
5.3.8 Procedimentos experimentais .....	61
5.3.9 Análise dos dados .....	62
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>63</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>79</b>
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	<b>75</b>
<b>9 PERSPECTIVAS</b> .....	<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>77</b>
<b>ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b> .....	<b>95</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (CEP)</b> .....	<b>98</b>
<b>ANEXO C - AVALIAÇÃO DO DESEJO DE FUMAR</b> .....	<b>99</b>
<b>ANEXO D - AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO MOTIVACIONAL</b> .....	<b>100</b>
<b>ANEXO E - AVALIAÇÃO DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA</b> .....	<b>102</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O uso do tabaco associado ao sedentarismo está entre as principais causas comportamentais de mortalidade em todo o mundo (WHO, 2009). Cerca de 1,1 bilhão de pessoas são consideradas fumantes adultos e pelo menos 367 milhões são considerados fumantes passivos. Aproximadamente 70% dessa população estão dispostas a abandonar o vício e 40% tentam a cada ano. Embora isso seja encorajador, o apoio ao abandono do tabaco continua baixo e muitas pessoas não dispõem de incentivo adequado para a cessação do tabagismo. Atualmente, 30% da população mundial tem acesso a serviços apropriados para auxiliá-los na tentativa de parar de fumar. Contudo, a cessação do tabagismo não é fácil, pois a dependência do tabaco agrupa um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos (MONDINO et al., 2018; WHO, 2019a).

O uso crônico de substâncias psicoativas como a nicotina promove alterações funcionais e estruturais nos circuitos cerebrais modulados pela dopamina (DA), especialmente no córtex pré-frontal (CPF), que diminuem a atividade metabólica dessa área (GRANDJEAN DA COSTA et al., 2017). A alteração dessa região cerebral tem sido demonstrada ao ser acompanhada pela redução da função cognitiva; isto é, diminuição do controle da impulsividade e regulação emocional, o que pode contribuir para a tomada de decisão inadequada e controle inibitório e comportamentos de busca pela substância (FLAUDIAS et al., 2016; GOLDSTEIN RZ, 2011). Mais recentemente, as teorias da dependência enfatizaram uma aparente alteração concomitante da sensibilidade à recompensa com o uso ou não da droga (HUGHES; KLEMPERER; PEASLEY-MIKLUS, 2020). Supõe-se que a dopamina sustente esse equilíbrio de processamento de recompensas. A manipulação do sistema dopaminérgico é, portanto, uma via promissora para o tratamento da dependência da nicotina (LAWN et al., 2018).

Existem diferentes tipos de abordagens disponíveis no combate a cessação, tais como a reposição de nicotina, tratamentos farmacêuticos como vareniclina, bem como a combinação dessas técnicas (BAKER et al., 2016). Contudo, apesar das terapias existentes, a maioria das tentativas falham e a recaída é comum (PIASECKI, 2006). Por isso, novas técnicas se fazem necessárias como alternativa para auxiliar os tabagistas em suas decisões em parar de fumar.

Nesse sentido, estudos recentes apontam como hipótese eficiente no controle da cessação do tabagismo técnicas como a atividade física (ALLEN et al., 2018; CONKLIN et al., 2017) e a estimulação cerebral (FALCONE et al., 2016; FECTEAU et al., 2014). Essas técnicas têm demonstrado serem capazes de diminuir a fissura pelo uso do cigarro.

Estudos tem relatado uma série de mudanças comportamentais, evidenciando que o exercício agudo tem um efeito positivo geral no funcionamento cognitivo, especialmente em áreas de cognição dependente do córtex pré-frontal. Três dos efeitos mais consistentes relatados são: (1) melhorias nas tarefas cognitivas que dependem principalmente do córtex pré-frontal, (2) melhorias no estado de humor e (3) diminuição no nível de estresse (BASSO et al., 2015; CHAN et al., 2019; HOPKINS et al., 2012). Além disso, um fator importante que demonstrou influenciar os efeitos cognitivos do exercício agudo em pessoas é a intensidade do exercício. A lei de Yerkes e Dodson sugere que existe uma relação U invertido entre excitação e desempenho. Com base nessa ideia, o exercício físico aeróbico de intensidade moderada (EFA), é ideal para o aumento da cognição (BASSO; SUZUKI, 2017).

Há evidências que a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) exerce influência sobre áreas que estão conectadas àquelas diretamente estimuladas. Foi verificado também que a ETCC não modula apenas a atividade na região subjacente à área estimulada, como também uma rede de regiões corticais que são funcionalmente relacionadas com o local onde o eletrodo se encontra posicionado (ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011).

A característica da ETCC é a utilização de uma corrente de baixa intensidade, com fluxo direto e contínuo. Este padrão de estimulação é capaz de modular a atividade cortical, sem, contudo, agir diretamente sobre os neurônios. Esta é uma das várias vantagens desta técnica: uma vez que os neurônios não são afetados diretamente, minimizam-se os efeitos adversos (BRANGIONI, 2016). Até o presente momento poucos estudos têm utilizado a ETCC para dependência do cigarro, apesar desta técnica estar indicando resultados positivos quando utilizada em estudos com dependentes (LEFAUCHEUR et al., 2017).

Uma vez que os benefícios cognitivos do EFA e da ETCC ativam áreas cerebrais comuns como o córtex pré-frontal, vislumbramos que o EFA, em algum momento (antes, durante ou após), pode ser um agente potencializador quando associado a ETCC, e ser capaz de maximizar seus efeitos sobre o desejo de fumar em tabagistas. Diante disso decidimos verificar se a associação do EFA com a ETCC desempenha um efeito aditivo sobre o desejo de fumar em tabagistas quando comparado a utilização da ETCC isolada e identificar qual o momento (antes, durante ou após) o EFA deve ser aplicado, associado a ETCC.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Tabagismo

#### 2.1.1 Epidemiologia do tabagismo

O tabagismo foi o segundo principal fator global de risco para mortalidade atribuível em ambos os sexos entre 2005 e 2015, ficando atrás apenas da hipertensão arterial sistólica. (REITSMA et al., 2017). Em todo o mundo, mais de 1,1 bilhão de pessoas são afetadas direta ou indiretamente pelo uso do tabaco (YOONG et al., 2020).

Sabe-se que o tabagismo causa vários efeitos adversos à saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias e alguns tipos de câncer, e foi responsável por aproximadamente 11,5% do total de mortes em 2015 (YOONG et al., 2020). As doenças causadas pelo tabagismo representaram 5,7% dos gastos globais com saúde no ano de 2012. Estima-se ainda que as despesas com o fumo são responsáveis por um gasto em torno de US \$ 1,4 bilhão de dólares da economia global em um único ano (GOODCHILD; NARGIS; D'ESPAIGNET, 2018).

O consumo de tabaco nos países em desenvolvimento vem aumentando, enquanto que nos países desenvolvidos esses índices estão reduzindo, e o predomínio do tabagismo é superior entre os homens do que entre as mulheres. Contudo, o continente europeu ainda apresenta os maiores indicadores com 29%, enquanto que a região da África possui os menores valores, com 12,4% segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Na região das Américas esses valores são de 18,7%, com variações da prevalência de fumantes entre 7% em Barbados e 40,1% no Chile. As maiores prevalências foram observadas entre os homens, variando de 13% em Barbados e 54,7% em Cuba. Entre as mulheres esse percentual foi de 1,1% também em Barbados e 37,5% no Chile (BRASIL, 2018).

O perfil de redução da prevalência do tabagismo tem sido heterogêneo por todos os lugares como destacado pelas tendências mais recentes. Manter as taxas anteriores em declínio não deve ser um dado adquirido, especialmente em mulheres e em países com baixo ou médio índice sociodemográfico (REITSMA et al., 2017).

Além da grande disponibilidade de produtos derivados do tabaco, os efeitos da indústria e os costumes da sociedade são um desafio crucial atualmente para as iniciativas de controle e prevenção do fumo. Essas são causas que podem influenciar para o aumento global de fumantes,

há menos que o avanço na prevenção da iniciação e promoção da cessão possam ser substancialmente acelerados (HHS, 2014).

Durante certos períodos de evolução dessa epidemia, é de se esperar que a mortalidade atribuível ao tabagismo aumente ao mesmo tempo em que sua prevalência do tabagismo esteja diminuindo. Um fator importante que afeta a conscientização do público sobre os substanciais riscos à saúde do uso do tabaco é o atraso de três a quatro décadas entre o pico da mortalidade relacionada ao fumo (JHA, 2020).

Frente a tamanha influência desta epidemia nos costumes sociais era preciso a elaboração de um meio de refrear este crescimento, com isso foi criado um compromisso global para reverter a proliferação do tabaco, que foi firmado em 2003, quando os Estados Membros da Organização Mundial da Saúde adotaram a Convenção-Quadro da OMS para o Controle do Tabaco (OMS-CQCT) (WHO, 2005).

Um dos objetivos da CQCT é proteger as gerações presentes e futuras das várias consequências sanitárias, econômicas, sociais e ambientais devido ao uso e exposição do tabaco. Ela determina o desenvolvimento e criação de estratégias intersectoriais como publicidade, comércio ilegal, patrocínio, propaganda, preços, impostos e tratamentos de fumantes. Com isso, a CQCT é considerada como um marco histórico para a saúde pública mundial (BRANGIONI, 2016).

Um forte comprometimento social e político é essencial para o controle do tabaco. Para auxiliar os países envolvidos na CQCT a cumprir os compromissos formados e transformá-los em realidade global, a OMS desenvolveu um documento com políticas baseadas nas medidas da CQCT já comprovadas eficazes na redução a prevalência do tabagismo, esse documento é o pacote MPOWER.

Este documento é tido como referência para converter em prática as políticas de controle do tabaco do pacote MPOWER, e um de seus papéis é assessorar no planejamento, construção e avaliação de parcerias nacionais e internacionais, além de facilitar o acesso a subsídios financeiros para atividades de controle do tabaco. Para implementar o pacote de políticas MPOWER, os países precisam: *Monitor tobacco use* (Monitorar o uso de tabaco), *Protect people from tobacco smoke* (Proteger as pessoas da fumaça do tabaco), *Offer help to quit tobacco use* (Oferecer ajuda para deixar de fumar), *Warn about the dangers of tobacco* (Avisar sobre os perigos do tabaco), *Enforce bans on tobacco advertising and promotion* (Impor proibições à publicidade e promoção do tabaco) e *Raise taxes on tobacco products* (Aumentar impostos sobre produtos de tabaco) (WHO, 2008).

O Ministério da Saúde, coordenado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), desde 1989 articula ações em todo o território brasileiro através do Programa Nacional de Controle do Tabagismo, empregando medidas educativas, sociais, econômicas e legislativas com o objetivo de evitar a iniciação no tabagismo, diminuir a aprovação social do ato de fumar, preservar a população da exposição e toxinas da fumaça do tabaco, promover e apoiar os fumantes no processo de cessação. Desde então o Brasil intensificou suas políticas intersetoriais no controle, fortalecimento e o cumprimento efetivo das leis do tabagismo (INCA, 2007).

Dentre os dez países que apresentaram os maiores valores totais de fumantes em 2015, sete registraram diminuições significativas na prevalência entre os homens e cinco tiveram diminuições significativas na prevalência entre as mulheres desde 1990. Entre esses países, o Brasil registrou os maiores valores de redução geral na prevalência de tabagismo diário para ambos os sexo, com reduções de 56,5% para os homens e 55,8% para as mulheres entre 1990 e 2015 (REITSMA et al., 2017).

O Brasil possui uma história de sucesso digna de nota, tendo um dos maiores declínio significativo da prevalência do tabagismo do mundo. A possibilidade do país em alcançar esse patamar deve ser atribuído as abrangentes políticas de combate do tabagismo como a proibição de propagandas, aumento de impostos, estipulação de preços mínimos para os produtos de tabaco, restrições de publicidade e uso do tabaco em alguns ambientes públicos a partir de 1996 (MALTA et al., 2015).

Esse avanço no controle ao tabagismo evidencia a possibilidade de sucesso no combate a cessação, no entanto é necessário estimular a continuidade e ampliação adequada das políticas já consolidadas, tal como a interação entre os elementos relacionados aos processos políticos no contexto nacional e internacional além do que já foi obtido nos últimos anos. Reduzir o uso do tabaco não é apenas uma prioridade global da saúde, mas também uma questão de desenvolvimento econômico, sustentável e de direitos humanos (PORTES; MACHADO; TURCI, 2018; WHO, 2019b).

Embora o Brasil tenha se destacado nas políticas de combate ao fumo é fundamental a continuidade das ações de prevenção e controle e desta forma contribuir com a redução das doenças e mortes relacionadas ao uso do tabaco.

### 2.1.2 Dependência da nicotina

A dependência ao tabaco foi incluída pela primeira vez no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) da *American Psychiatric Association* (APA) em 1980

e foi revisado recentemente em 2014 no DSM V, pode ser identificada pela denominação de Transtorno por Uso de Tabaco (Quadro 1).

**Quadro 1- Critérios Diagnósticos para o Transtorno por Uso de Tabaco segundo o DSM-V**

- A. Um padrão problemático de uso de tabaco, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:
1. Tabaco é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
  2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de tabaco.
  3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção ou uso de tabaco.
  4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar tabaco.
  5. Uso recorrente de tabaco resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa (por exemplo, interferência no trabalho).
  6. Uso continuado de tabaco apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos (por exemplo, discussões com os outros sobre o uso de tabaco).
  7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de tabaco.
  8. Uso recorrente de tabaco em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física (por exemplo, fumar na cama).
  9. O uso de tabaco é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado por ele.
  10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
    - a. necessidade de quantidades progressivamente maiores de tabaco para atingir o efeito desejado.
    - b. efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
  11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
    - a. síndrome de abstinência característica de tabaco (consultar os Critérios A e B do conjunto de critérios para abstinência de tabaco).
    - b. tabaco (ou uma substância estreitamente relacionada, como nicotina) é consumido para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

Fonte: DSM-V (2014).

Na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) a dependência ao tabaco está inserida no grupo de Transtornos Mentais e de Comportamento relacionados ao fumo (F17). A forma de classificação e os critérios utilizados seguem a mesma padronização usada para os transtornos relacionados às demais substâncias psicoativas de dependência (F1x), às quais se incluem álcool, opiáceos, cannabis e cocaína, por exemplo. Como pode ser observado no quadro 2, algumas categorias são individualizadas, como “uso nocivo” (F17.1), “síndrome de dependência” (F17.2) e “síndrome (ou estado) de abstinência” (F17.3), o que pode conceitualmente gerar confusão aos profissionais de saúde (BRASIL, 2015).

**Quadro 2 - Critérios diagnósticos para os transtornos de “uso nocivo”, “síndrome de dependência” e “síndrome de abstinência” para substâncias psicoativas em geral pela CID-10**

**F1x.1 – Uso Nocivo**

A. Haver provas claras de que o uso da substância foi responsável por (ou contribuiu substancialmente para) danos físicos ou psicológicos, incluindo prejuízos no julgamento ou comportamento disfuncional.

B. A natureza do dano deve ser claramente identificável (e especificada).

C. O padrão de uso deve ter persistido por pelo menos um mês ou ter ocorrido repetidamente em um período de 12 meses.

D. O distúrbio não satisfaz os critérios para qualquer outro transtorno mental ou comportamental relacionada com a mesma droga no mesmo período de tempo (com exceção de F1x.0 – Intoxicação Aguda).

**F1x.2 – Síndrome de Dependência**

A. Ocorrência de três ou mais das seguintes manifestações em conjunto, persistindo por pelo menos um mês ou, se persistindo por período inferior a um mês, repetidas vezes em conjunto ao longo de um período de 12 meses.

(1) Forte desejo ou sensação de compulsão por consumir a substância.

(2) Prejuízo da capacidade em controlar o comportamento de consumo da substância em termos de início, término ou nível de uso, evidenciado por: consumo frequente de grandes quantidades da substância, ou por períodos mais longos do que o pretendido, ou qualquer esforço malsucedido, ou desejo persistente de reduzir ou controlar o uso da substância.

(3) Estado de Abstinência Fisiológico (vide F1x.3) quando o uso da substância é reduzido ou cessado, como evidenciado pela Síndrome de Abstinência característica para a substância, ou utilização da mesma substância (ou de substância similar) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.

(4) Tolerância aos efeitos da substância, de modo que exista a necessidade de aumento acentuado na quantidade a ser consumida da substância para se atingir a intoxicação ou efeito desejado, ou uma diminuição acentuada do efeito com o uso continuado da mesma quantidade da substância.

(5) Preocupação com o uso da substância, manifestado por: alternância importante do desejo ou interesse em abandonar ou reduzir em virtude do uso da substância; ou grande quantidade de tempo gasto em atividades necessárias para obter a substância, tomar a substância ou se recuperar de seus efeitos.

(6) Persistência no uso da substância apesar de evidências claras das suas consequências prejudiciais (vide F1x.1), evidenciado pelo uso continuado quando a pessoa está realmente ciente ou quando pode-se esperar que ela tenha conhecimento da natureza e extensão do dano causado pelo uso da substância.

Observação 1: o diagnóstico da Síndrome de Dependência poderá ser especificado quanto ao estado de uso da substância, no código de quinto e sexto caractere, conforme a seguir:

O F1x.20 Atualmente Abstinente

• F1x.200 Remissão Precoce

• F1x.201 Remissão Parcial

• F1x.202 Remissão Completa

O F1x.21 Atualmente abstinente, mas em ambiente protegido (por exemplo: hospital, comunidade terapêutica, unidade prisional etc.)

O F1x.22 Atualmente em um regime de manutenção ou substituição clinicamente supervisionado [dependência controlada]

O F1x.23 Atualmente abstinente, mas com uso de tratamento aversivo ou drogas de bloqueio (por exemplo: naltrexona ou disulfiram)

Continua

O F1x.24 Atualmente usando a substância [dependência ativa]

- F1x.240 sem repercussões/características físicas

- F1x.241 com repercussões/características físicas

Observação 2: o diagnóstico da Síndrome de Dependência poderá ser especificado quanto ao curso da dependência, se desejado, no código de quinto caractere, como se segue:

O F1x.25 Uso contínuo

O F1x.26 Uso episódico [dipsomania]

- F1x.3 Síndrome ou Estado de Abstinência

G1. Evidência clara de recente cessação ou redução do uso da substância após uso repetido, e usualmente prolongado e/ou de doses altas dessa substância.

G2. Sintomas e sinais compatíveis com as características conhecidas de um Estado de Abstinência da substância ou das substâncias em particular (vide F17.3 a seguir).

G3. Não explicada por um transtorno médico não relacionado ao uso de substâncias, e não é mais bem explicada por outro transtorno mental ou comportamental.

- F17.3 Síndrome ou Estado de Abstinência à Nicotina

Devem ser cumpridos os seguintes critérios:

A. Os critérios gerais (G1, G2 e G3) para estado de abstinência (F1x.3).

B. Presença de qualquer dos dois seguintes sintomas e sinais:

(1) desejo de tabaco (ou outros produtos contendo nicotina);

(2) mal-estar ou fraqueza;

(3) a ansiedade;

(4) humor disfórico;

(5) irritabilidade ou agitação;

(6) a insônia;

(7) aumento do apetite;

(8) aumento da tosse;

(9) ulceração da boca;

(10) dificuldade de concentração.

Observação 1: o diagnóstico da Síndrome de Abstinência poderá ser especificado quanto à presença de complicação, no código de quinto caractere, como se segue:

O F1x.30 Não complicada

O F1x.31 Com convulsões

Notas:

1) O termo “x” presente nos códigos anteriores indica que os transtornos de natureza mental ou comportamental relacionados às diferentes substâncias psicoativas são classificados de acordo com os mesmos critérios diagnósticos (por exemplo: F1x.1 refere-se ao Uso Nocivo a substâncias psicoativas genericamente, enquanto F17.1 se refere ao Uso Nocivo de Nicotina especificamente).

Continua

2) Critérios antecipados de letras devem ser todos satisfeitos para o referido diagnóstico enquanto critérios antecipados por números podem ser satisfeitos parcialmente, sendo anteriormente indicado o número necessário.

Fonte: BRASIL (2015).

Semelhante as demais dependências psicoativas, a da nicotina exerce sua ação sobre receptores periféricos e centrais e é considerada um transtorno progressivo, crônico e recorrente, além de envolver diferentes fatores como ambientais, psicológicos e biológicos (MOURA, 2017).

O cigarro possui milhares de substâncias e produtos tóxicos capazes de alterar várias funções do organismo, como o monóxido de carbono (CO) que modifica o transporte de oxigênio dos tecidos e a nicotina, considerada o principal agente responsável pela dependência do tabaco, ela é uma amina terciária volátil com a capacidade de estimular, deprimir ou alterar o sistema nervoso central (SNC) e todo organismo (ARAÚJO, 2016).

A ação da nicotina ocorre quase que de forma imediata, após sua inalação pela queima do cigarro ela é absorvida pelo leito capilar alveolar do pulmão e bombeada por meio do ventrículo esquerdo do coração diretamente para o cérebro, foi avaliado de várias maneiras que as doses de nicotina podem atingir o cérebro entre 7 e 19 segundos após o sopro (HENNINGFIELD; KEENAN, 1993).

Ainda que grande parte dos tabagistas tenham o conhecimento dos vários efeitos prejudiciais devido ao uso do tabaco os hábitos de fumar são mantidos devido a três principais mecanismos: o reforço positivo, relacionado à ação da nicotina no sistema nervoso central, liberando acetilcolina (AC), noradrenalina (NA), dopamina, serotonina (5-HT) e ácido gama-aminobutírico (GABA), o que resulta em sensações prazerosas e redução do apetite, assim como no aumento da disposição, do estado de alerta e da atenção. O reforço negativo, representado pela manutenção do uso para evitar os sintomas da síndrome de abstinência, principalmente ansiedade, disforia, aumento do apetite, irritabilidade e dificuldade de concentração. E o condicionamento respondente, desencadeado por estímulos ambientais e emoções positivas e negativas associadas ao ato de fumar (RUSSO; AZEVEDO, 2010).

De acordo com Goldstein e Volkow (2002), a base neurobiológica na dependência da nicotina é composta pelo período de intoxicação, onde ocorre um aumento nas concentrações extracelulares da dopamina nas regiões límbicas do cérebro. No período da fissura, é onde ocorre o aumento do desejo pela substância, uma vontade de fumar intensa e que está associado à resposta aprendida da experiência prazerosa no uso da droga. As bases neuroanatômicas que estabelecem essa memória provavelmente envolvam a amígdala. No período da síndrome de abstinência, ocorre uma interrupção nos circuitos comportamentais, desencadeando na redução da dopamina, 5-HT e fator de liberação de corticotrofina que sucedem sintomas como a disforia, anedonia e irritabilidade.

Um outro aspecto enfrentado pelos fumantes é a alta vulnerabilidade contínua à recaídas, advinda do aumento do desejo pela substância e da baixa capacidade em controlar esse desejo. Esse obstáculo independe do tempo de abstinência e provém das bases neurais da dependência relacionados à motivação e escolhas (NUNES; CASTRO, 2011).

A busca pela compreensão e identificação dos mecanismos implicados no vício envolvem bases neurobiológicas da motivação e da escolha de recompensas. Para isso a neurobiologia se concentrou nas estruturas do cérebro que compõem o sistema límbico (amígdala, núcleo accumbens e o CPF). Essas vias são denominadas de circuito de recompensa. A amígdala é uma região envolvida nos comportamentos de medo e motivações positivas e negativas, o núcleo accumbens está relacionado a comportamento motivado por recompensa e o CPF regula a ativação e a importância de um estímulo integrado para uma resposta de comportamento motivacional específico e a intensidade dessa resposta (KALIVAS; VOLKOW, 2005).

### 2.1.3 Neurobiologia da dependência

Evidências de estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o vício representa uma sequência de neuroadaptações. Em decorrência disso, um ato inicialmente impulsivo torna-se eventualmente em ações compulsivas crônicas e recidivantes. Os trabalhos com estudos de imagem forneceram indícios de que essa transição para o vício envolve a reprogramação de circuitos neuronais que processam (1) recompensa e motivação; (2) memória, condicionamento e habituação; (3) função executiva e controle inibitório; (4) interocepção e autoconsciência; e (5) reatividade ao estresse (KOOB; VOLKOW, 2010).

Semelhante às investigações pré-clínicas das neuroadaptações, a distinção dos estágios no curso recorrente do vício em humanos (intoxicação, abstinência e desejo / recaída) tem sido útil. E ao mesmo tempo importantes mudanças moleculares acontecem também nessas estruturas envolvidas no processo da dependência e que seguem uma ordem descrita no quadro 3 abaixo (BRANGIONI, 2016).

**Quadro 3 - Sequência das alterações moleculares nas bases neurobiológicas da dependência**

<p>Estágio 1 Caracterizado por intoxicação/excesso</p>	<p>As alterações da liberação suprafisiológica da dopamina, com o uso agudo de drogas, no circuito motivacional, induzem mudanças na sinalização celular com aumento na atividade do fator de transcrição da proteína ligante ao elemento de resposta ao AMPc (CREB) e indução de cFos com conseqüente aumento de GluR1, uma importante subunidade dos receptores glutamatérgicos do ácido <math>\alpha</math>-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA). Estas alterações são de curta duração (poucas horas ou dias). Os neurotransmissores/neuromoduladores que têm sido identificados nesta etapa incluem dopamina, peptídeo opioide, GABA, glutamato (GLU), endocanabinoides, e 5-HT.</p>
<p>Estágio 2 Caracterizado pela retirada/reforço negativo</p>	<p>Estágio de Transição. O uso repetido de drogas acumula mudanças na função neural, com surgimento de proteínas com meia vida longa, como o fator de transcrição <math>\Delta</math>FosB. Este é o mecanismo através do qual drogas de abuso produzem alterações relativamente estáveis no cérebro. O <math>\Delta</math>FosB é um regulador transcricional que modula a síntese de certas subunidades do receptor de AMPA (AMPA-R) e de certas enzimas sinalizadoras da célula (tirosina-hidroxilase, RGS9-2, autoR-D2, transportador de dopamina [DAT]). Estão envolvidos nesta fase a dopamina, GABA, GLU, CRF, NA, neuropeptídeo Y, dinorfina e substância P.</p>
<p>Estágio 3 Caracterizado por preocupação/antecipação</p>	<p>Neste estágio ocorrem o craving (forte desejo), automação e prejuízo da função executiva. As mudanças na expressão de proteínas conferem vulnerabilidade para recaída. Ocorre uma “automaticidade” da resposta de procura frente a pista e estresse. Essas alterações são duradouras (anos). Estão envolvidos nesta fase o GLU, GABA, endocanabinoides e NA.</p>

Fonte: BRANGIONI (2016).

A nicotina exerce sua ação farmacológica ligando-se a receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR). Esses receptores são pentâmeros compostos por diferentes combinações de cadeias de polipeptídios, denominadas  $\alpha$  e  $\beta$  e estão localizados nos gânglios autonômicos, junção neuromuscular e SNC (PICCIOTTO et al., 2000). No cérebro encontram-se comprovadamente dois subtipos principais de receptores nicotínicos: o subtipo  $\alpha 4\beta 2$  e o subtipo  $\alpha 7$  (KING et al., 2012).

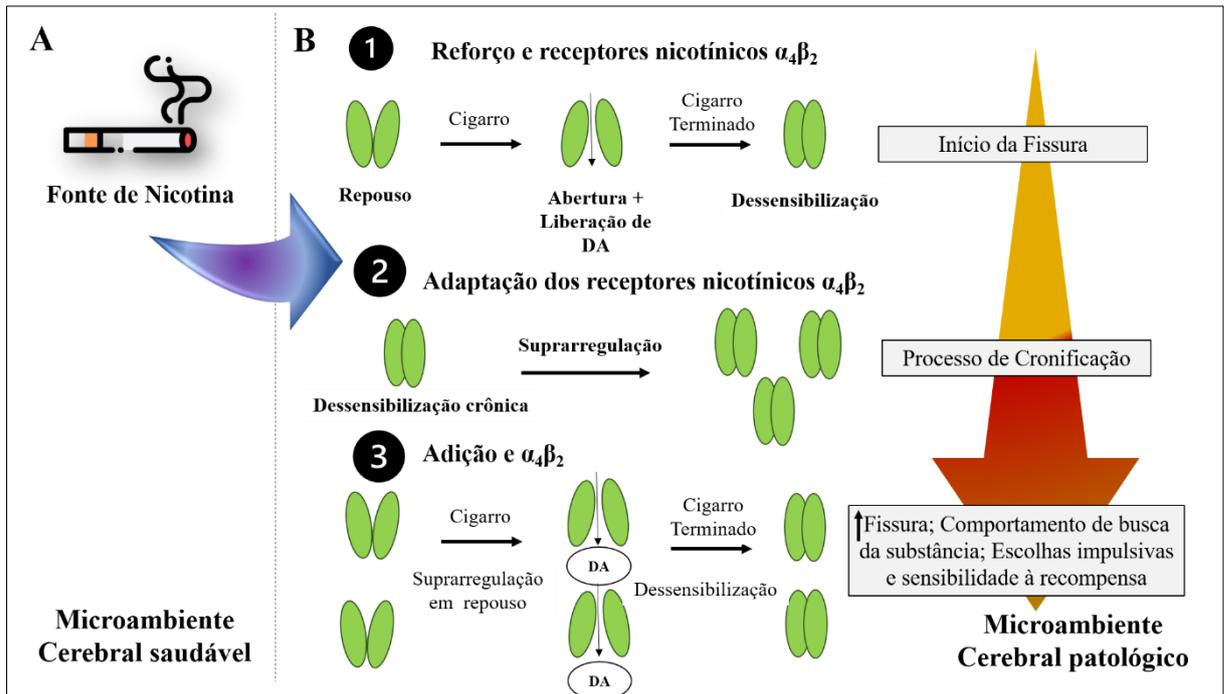
A ligação da nicotina com os receptores nAChRs, ocorrem nos corpos celulares dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV). O subtipo desses receptores com maior predominância e que possuem uma alta afinidade pela nicotina são os  $\alpha 4\beta 2$ . Uma vez que esses receptores  $\alpha 4\beta 2$  são estimulados causam uma mudança no comportamento dos neurônios dopaminérgicos que passam do modo de disparo tônico para o modo fásico, e resultando em

um aumento nos níveis de dopamina no núcleo accumbens e no CPF (RAY; SCHNOLL; LERMAN, 2009). O subtipo de  $\alpha 7$  nAChRs são encontrados no córtex, hipocampo, ATV e estriado, onde são expressos nos neurônios colinérgicos pré e pós-sinápticos, tal como nos neurônios GLU e GABA (CRUNELLE et al., 2010).

A teoria da existência de um ciclo que perpetua o uso da nicotina foi proposta por Dani e Heinemann (1996). A hipótese representada pela figura 1, demonstra que ao fumar um cigarro, a ingestão de nicotina ativa nAChRs que induzem direta ou indiretamente a liberação de dopamina que proporciona um efeito prazeroso. Com a ingestão sendo frequente, a nicotina atinge níveis estáveis que ocasionam uma dessensibilização significativa aos nAChRs e uma tolerância aguda a substância é desenvolvida. Com o passar do tempo esses receptores tornam-se inativos; evidências confirmam que após essa inativação a rotatividade de receptores nicotínicos diminui, contribuindo para novas inserções desses receptores, levando a um aumento em seu número, e em um momento posterior podem induzir a um sistema colinérgico nicotínico que são patológicos.

Em alguns períodos como entre um cigarro e outro, durante o sono ou em estado de abstinência por tentar parar de fumar, os níveis de nicotina decaem e uma fração dos nAChRs que estavam inativos voltam ao seu estado responsivo. Em razão desse aumento dos nAChRs que devido a condição patológica agora se tornaram responsivos, alguns sistemas colinérgicos que não sejam as vias de recompensa tornam-se hiperexcitáveis para sincronizar a acetilcolina liberada e contribuir com a ação impulsiva de fumar o próximo cigarro. Dessa forma, os tabagistas voltam a fumar para restaurar os níveis de nicotina e regular o número de nAChRs funcionais.

Figura 1- Ciclo de regulação e reforço de receptores nicotínicos



Fonte: Autor (2020), adaptado de STAHL (2014).

A liberação de dopamina estimula a plasticidade em várias regiões do sistema de recompensa (núcleo accumbens, estriado dorsal, a amígdala, o hipocampo e o CPF). Essas regiões cerebrais participam dos vários estágios do vício, incluindo condicionamento e desejo, regulando o disparo de neurônios dopaminérgicos (SAMPEDRO-PIQUERO; SANTÍN; CASTILLA-ORTEGA, 2019).

Essas alterações da neuroplasticidade são fundamentais para o aprendizado e a memória. A aprendizagem dependente da experiência, semelhante ao que ocorre em eventos repetitivos de uso de drogas na qual podem invocar mecanismos de potencialização a longo prazo (LTP), onde a transmissão de sinais entre os neurônios aumenta, e a depressão a longo prazo (LTD), onde a transmissão do sinal diminui. A força sináptica moderada pela inserção ou remoção de receptores estimulados pelo neurotransmissor excitatório GLU (que atua principalmente através do AMPA e N-metil-d- receptores de aspartato NMDA) e por alterações na composição das subunidades desses receptores. A regulação positiva dos receptores NMDA que são altamente permeáveis ao cálcio aumenta a capacidade de resposta do núcleo accumbens ao GLU, que é liberado pelos terminais corticais e límbicos quando expostos a drogas (WOLF; FERRARIO, 2010).

Esses efeitos explicam por qual motivo as pessoas com dependência podem ser honestas em seu desejo e intenção em parar de fumar e, ao mesmo tempo, serem impulsivas e incapazes

de seguir em frente com sua determinação. Assim, a sinalização alterada nos circuitos reguladores pré-frontais, combinada com mudanças nos circuitos envolvidos na recompensa e na resposta emocional, cria um desequilíbrio crucial para o desenvolvimento gradual do comportamento compulsivo no estado de doença dependente e a incapacidade associada de reduzir voluntariamente o comportamento de uso de drogas, apesar das consequências com alto potencial nocivo à saúde (VOLKOW; KOOB; MCLELLAN, 2016).

#### 2.1.4 Diagnóstico e tratamento

O tabagismo é uma doença de muita complexidade que demanda uma abordagem integrada e de componentes que possam interagir entre si, e assim, potencializar a ação sobre a doença (PRESMAN; CARNEIRO; GIGLIOTTI, 2005).

As razões pelas quais levam os tabagistas ao ato de fumar são diversas, do mesmo modo aspectos como a quantidade de nicotina ingerida e sintomas de abstinência vivenciados, são específicos de cada fumante. Igualmente, comorbidades clínicas ou psiquiátricas, o grau de educação, o nível socioeconômico, entre outros, são fatores que diferenciam e expressam a importância de tratamentos individualizados (DIEHL, CORDEIRO, LARANJEIRA, 2011).

No Brasil, o tratamento do tabagismo está vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), que dispõe como referência do “Consenso sobre Abordagem e Tratamento do Fumante” do Ministério da Saúde elaborado em 2001. O modelo recomendado pelo guia está baseado na utilização da abordagem cognitivo-comportamental em grupo ou individual e que tem o objetivo de auxiliar o fumante a desenvolver habilidades voltadas para a cessação, além de oferecer o uso de medicamentos quando necessário (LONGANEZI, 2016). O governo também sancionou a Portaria 571, de 5 de abril de 2013, atualizando as diretrizes de cuidado à pessoa tabagista na esfera da rede de atenção à saúde das pessoas com doença crônica do SUS, estabelecendo o tratamento do tabagismo em todos os pontos de atendimento do SUS (LOPES, 2014).

Na abordagem do tabagista é importante definir junto com ele qual o tratamento mais adequado para o momento em que ele se encontra. Uma boa avaliação que seja efetiva deve abordar os aspectos fisiológicos, psicológicos e sociais do paciente sempre que possível. Os itens a serem avaliados são: história tabagística, teste de Fagerström para dependência à nicotina (FTND), grau de motivação, sintomas físicos, investigação de comorbidades e medicamentos em uso (REICHERT et al., 2008).

A motivação é uma condição primordial na iniciação do tratamento, sua presença aumenta as expectativas de abstinência, pois a mesma favorece a reflexão para a tomada de decisões, tornando sua avaliação fundamental para se traçar estratégias adequadas dentro do tratamento (REICHERT, 2008). A taxa de sucesso relatada por fumantes após a terapia está diretamente relacionada ao estágio em que estavam inicialmente, por tanto, tratar todos os fumantes como se fossem iguais seria simplório (PROCHASKA; DICLEMENTE; NORCROSS, 1993).

Os autores Prochaska; Diclemente; Norcross (1993), fizeram um grande levantamento a respeito das modificações de comportamento, e a partir disso identificaram cinco diferentes estágios observados no quadro 4, em que uma pessoa pode estar em relação a dependência à nicotina e a forma como elas podem atravessar cada um deles.

**Quadro 4 - Estágios motivacionais relacionadas a dependência à nicotina**

Pré-contemplação	Contemplação	Preparação	Ação	Manutenção
É o estágio em que não há intenção de mudar o comportamento no futuro próximo	É o estágio em que as pessoas sabem que existe um problema e pensam seriamente em superá-lo, mas ainda não se comprometeram a tomar medidas	É uma etapa que combina intenção e critérios comportamentais, embora tenham feito algumas reduções em seus comportamentos, os indivíduos nesse estágio ainda não alcançaram um critério para uma ação eficaz, como a abstinência de fumar	É o estágio em que os indivíduos modificam seu comportamento, experiências ou ambiente para superar seus problemas e requer um considerável comprometimento de tempo e energia	É o estágio em que as pessoas trabalham para evitar recaídas e consolidar os ganhos alcançados durante o estágio de ação, neste estágio o indivíduo se encontra em um processo de continuidade que não necessariamente é ausência de mudança

Fonte: PROCHASKA; DICLEMENTE; NORCROSS (1993).

Os tratamentos para o tabagismo podem ser divididos ainda em abordagens não farmacológicas e abordagens farmacológicas:

#### 2.1.4.1 Abordagem não farmacológica

As intervenções para mudanças de comportamento para cessação do tabagismo vêm sendo investigadas e avaliadas em vários ensaios clínicos randomizados. Os diferentes modelos de tratamento são executados baseados nas teorias e técnicas utilizadas. As intervenções podem ser diferenciadas ainda pela frequência ou duração do tratamento, pelo ambiente onde ocorre, seja ambulatorial ou hospitalar, e pelo formato que é disponibilizado, individual, grupos ou por meio de outros canais de comunicação como o telefone (BARTH et al., 2015).

A maioria das intervenções psicossociais incluem em seus procedimentos componentes de suma importância, reforçando a autoeficácia dos pacientes (a crença pessoal na possibilidade de mudança), a inclusão da psicoeducação (contribuindo com o desenvolvimento de habilidades e percepções) e o fornecimento de apoio e incentivo às relações terapêuticas (SHEARER, 2007).

As intervenções podem ser definidas como breves ou intensivas. As breves englobam o fornecimento de matérias de autoajuda e conselhos médicos, enquanto que as intensivas englobam reuniões com orientações de uma equipe de profissionais especializados, e que podem fornecer diversos materiais complementares, essas intervenções podem ocorrer de forma individual ou em grupo (LANCASTER e STEAD, 2005).

A entrevista motivacional (EM) é uma técnica com o foco no fumante e que utiliza uma abordagem voltada para auxiliar a resolução das ambivalências relativas as mudanças comportamentais (LINDSON-HAWLEY; THOMPSON; BEGH, 2015).

A terapia cognitivo-comportamental é uma técnica amplamente utilizada e tem como objetivo promover estratégias que amparem os fumantes durante o processo de cessação, seja com ações informativas, com intenção de orientar sobre os sinais relacionados aos comportamentos associados ao ato de fumar, ou utilizando técnicas de treinamento de habilidades para lidar com os problemas, além de oferecer apoio social. (MAZONI et al., 2008). A terapia cognitivo-comportamental pode ser prestada tanto de forma individual como em grupo. Os atendimentos ou sessões ocorrem de forma periodizada, no primeiro mês, momento inicial da decisão de parar de fumar, os atendimentos são semanais, posteriormente mudam para quinzenais até completar a abordagem intensiva que tem duração de três meses, e por fim, os encontros tornam se mensais até completar um ano (NAVIA, 2016).

Os tratamentos que utilizam apenas as abordagens não farmacológicas vem apresentando baixos valores na eficácia e uma menor taxa de cessação. Estudos mostram que esse percentual atinge apenas cerca de 10% a 20% dos indivíduos submetidos a essas terapias.

No entanto quando combinada a outros tipos de terapias, farmacológicas ou não, esse número tende a ser mais expressivo, representando a importância desse tipo de abordagem (CHEN, CHEN, 2014; MARLEY et al., 2014; MARSHALL et al., 2016; LANCASTER; STEAD, 2017).

#### 2.1.4.2 Abordagem farmacológica

As intervenções medicamentosas disponíveis e liberadas pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento do tabagismo são a terapia de reposição de nicotina (TRN) que inclui adesivo, goma de mascar e pastilha mastigável; bupropiona e bloqueador de receptor nicotínico (vareniclina) (SILVA, 2012).

No Brasil, desde 2006 foram incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) o cloridrato de bupropiona, em comprimidos e nicotina, sob as formas de goma de mascar e adesivo transdérmico (DANTAS et al., 2016).

Antes de escolher o medicamento que será prescrito é necessário avaliar os efeitos adversos de cada fármaco e suas contraindicações, deve se ter também o conhecimento do grau de dependência à nicotina e as características individuais de cada paciente, incluindo suas comorbidades (CAVALCANTE, 2016). As abordagens farmacológicas ainda podem ser divididas em:

##### 2.1.4.2.1 Medicamentos nicotínicos

O objetivo da TRN é substituir a maior parte da nicotina provinda do cigarro, dessa forma essa terapia permite a redução do consumo, na fissura e nos sintomas da abstinência, aumentando a motivação e facilitando a transição da decisão em parar de fumar (HARTMANN-BOYCE et al., 2018). Esta terapia pode ser realizada de duas formas: liberação lenta utilizando os adesivos transdérmicos e liberação rápida com o uso de goma, inalador, spray nasal e pastilhas (HENNINGFIELD et al., 2005).

Os tratamentos com TRN além de eficazes são bem tolerados a médio prazo pelos pacientes e podem ser associados com outros tipos de tratamentos como a goma de mascar e o adesivo. Aqueles que fazem uso da TRN possuem cerca de 1,5 a 2 vezes mais chances de terem êxito em parar de fumar (DIEHL, CORDEIRO, LARANJEIRA, 2011).

Os adesivos de nicotina são aplicados à pele e fornecem nicotina através dela a uma taxa relativamente constante, possui doses de 7, 14 e 21 mg/dia e mostrou-se eficaz tanto em 16 quanto em 24 horas de uso. A goma e pastilhas estão disponíveis em duas doses: 2 mg e 4 mg (HENNINGFIELD et al., 2005).

A intoxicação nicotínica apesar de rara, pode ocorrer com a utilização em altas doses, podendo causar efeitos tóxicos como (náusea, dor abdominal, salivação, palidez, sudorese, cefaleia, tontura, etc.), portanto, é preciso um ajuste e acompanhamento constante da TRN e caso necessário deve ser suspenso o tratamento (WADGAVE; NAGESH., 2016).

#### 2.1.4.2.2 Medicamento não nicotínicos

a) bupropiona – Comprimidos de 150 mg de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada; (SINHA, SHAH, 2016).

A Bupropiona é um antidepressivo atípico de ação lenta, recomendado pelo FDA como medicamento de 1ª linha no tratamento do tabagismo. Seu mecanismo de ação poderia ser explicado pela inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina, bem como através da inibição competitiva dos nAChRs, levando à redução da compulsão pelo uso de cigarros.

O tratamento com a bupropiona deve ser iniciado uma semana antes de o paciente parar de fumar. A dose máxima recomendada na cessação do tabagismo é de 300 mg/dia. Em caso de intolerância à dose preconizada, pode ser realizado ajuste posológico. Em pacientes idosos com insuficiência renal ou hepática a dosagem deve ser reduzida para 150 mg/dia.

b) vareniclina – Comprimidos de 0,5 e 1 mg de tartarato de vareniclina; (JORDAN, XI, 2018).

A vareniclina foi desenvolvida para produzir efeitos semelhantes à nicotina sobre os nAChR. O desenvolvimento da vareniclina foi baseado no alcalóide citisina, que ocorre naturalmente e havia mostrado efeito agonista parcial para os nAChR do tipo  $\alpha 4\beta 2$ .

A vareniclina tem sido considerada uma droga eficaz, segura e bem tolerada nas doses recomendadas para os pacientes em processo de cessação do tabagismo. Seu uso regular tem sido associado, em ensaios clínicos controlados, a taxas de abstinência significativamente maiores do que o placebo, a bupropiona e a TRN.

As propriedades da vareniclina como agonista parcial causando ativação moderada dos receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$  explicam o alívio dos sintomas da abstinência e da fissura. Por outro lado, ao bloquear a ligação da nicotina ao receptor, reduzem a satisfação ao fumar e o

reforço positivo naqueles que continuam fumando quando em uso da droga, configurando suas propriedades antagonistas.

c) clonidina – Dose recomendada é de 0,1 mg/dia, com incremento gradual até 0,3 mg/dia; (BARBOZA et al., 2016).

A clonidina é um agonista do receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico de ação central usado primariamente para o tratamento da hipertensão, mas por conta do seu efeito no SNC pode ajudar no controle dos sintomas de abstinência e da dependência nicotínica. Em geral, o uso da clonidina para a cessação do tabagismo é limitado devido à necessidade de monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos dependentes das doses. A retirada da droga deve ser gradual para evitar hipertensão rebote e hipoglicemia. Devido aos seus efeitos colaterais, a droga é classificada como de segunda linha.

d) nortriptilina – dose recomendada é de 25 mg/dia, em dose única, com incremento gradual até atingir entre 75-100 mg/dia em três semanas; (HUGHES, STEAD, LANCASTER, 2005).

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico que bloqueia a recaptação pré-sináptica de NA aumentando sua concentração na fenda sináptica. As evidências sugerem que o modo de ação da nortriptilina na cessação do tabagismo é independente de seu efeito antidepressivo e que sua eficácia é similar à obtida com a TRN ou com a bupropiona.

Embora não tenham aprovação do FDA e sejam considerados como terapia farmacológica de segunda linha para tratamento do tabagismo e provoquem muitos efeitos colaterais, existem evidências científicas de que a nortriptilina e clonidina sejam superiores ao placebo no tratamento do tabagismo, podendo contribuir em situações em que não se pode utilizar os medicamentos considerados de primeira linha acima mencionado.

#### 2.1.4.2.3 Outros medicamentos

a) produtos alternativos com eficácia ou eficácia provável: citisina e cigarros eletrônicos (HENDERSON; LESTER, 2015; BRELAND et al., 2017).

b) produtos alternativos com eficácia incerta: Venlafaxina (CINCIRIPINI et al., 2005); AT-1001, antagonista do nAChR (TUAN et al., 2015); Topiramato (BALTIERI et al., 2009) e Baclofeno, afetam a transmissão do GABA (FRANKLIN et al., 2009); Bromocriptina, agonista da dopamina (MURPHY et al., 2002); Atomoxetina, inibidor da recaptação da NA (SILVERSTONE, DADASHOVA, 2012).

Grande parte desses produtos estão nas fases iniciais dos ensaios clínicos; dentre eles, a citisina parece ser a mais promissora por ter estabelecido eficácia e segurança com baixo custo (HAJEK, McROBBIE MYERS, 2013). Os cigarros eletrônicos ganharam popularidade, parecem eficazes e são mais seguros do que o cigarro convencional, mas é preciso considerar questões de dependência contínua e possíveis danos (McROBBIE et al., 2014; BEARD et al., 2016).

Todos os medicamentos aprovados ou não, com alta ou baixa efetividade no tratamento do tabagismo possuem contraindicações, precauções e/ou efeitos colaterais que devem ser conhecidos e considerados com cuidado pelos profissionais de saúde no momento da prescrição.

## **2.2 Atividade Física**

### **2.2.1 Histórico e sua importância**

A atividade física (AF), é entendida como uma característica intrínseca ao ser humano, com elementos biológicos, culturais e sociais, que dispõe de uma temática interdisciplinar e complexa, e que nas últimas décadas tem chamado a atenção do público da saúde, pesquisa e da mídia (NAHAS, 2013).

O homem faz uso do seu corpo para o exercício desde muito tempo antes de Cristo. Na idade da pedra a AF já era parte do dia a dia. O processo da evolução humana nos ensina que sem a capacidade de realizar esforço físico vigoroso não teríamos sobrevivido (TOSCANO, 2013). A AF, portanto, sempre esteve presente como uma importante força na evolução humana. Tarefas como caçar, colher, escapar ou lutar eram atos fundamentais para a sobrevivência de nossos ancestrais. Eles precisaram lançar, levantar, carregar, escalar, andar, correr e executar todos os tipos de habilidades motoras básicas ao longo de suas vidas (CHAKRAVARTHY, BOOTH, 2004; BOUCHARD, 2012).

Os benefícios da prática da AF têm sido explorados desde o tempo dos estudiosos gregos, como Hipócrates ou Sócrates que já faziam afirmações como as de que “... as partes corporais que são habitualmente utilizadas tendem a se fortalecer, enquanto aquelas menos usadas ficam mais fracas e predispostas a doenças” ou “ em todos os atos tem o corpo sua utilidade empenhe-te no que te empenhares, faças o que fizeres, nunca te arrependerás de haver exercitado o corpo” (NAHAS, 2010; TOSCANO, 1999).

Historicamente a prática da AF demonstrava seus benefícios, porém estava comumente associada a grupos específicos de pessoas que dependiam do esforço físico para realizar algum tipo de trabalho ou tarefa, tornando sua prática limitada para maioria das pessoas. Essa relação entre ocupação e esforço físico começou a ser observada em meados do século XIX, quando investigações demonstraram que as taxas de mortalidade entre trabalhadores sedentários e os fisicamente ativos favoreciam este segundo grupo (PAFFENBARGER; BLAIR; LEE, 2001).

A partir do século XX essas indagações se intensificaram e despertaram o interesse de pesquisadores da saúde pública, o estudo de Morris et al. (1953), foi o pioneiro ao associar funcionários cuja função era fisicamente ativa com funcionários cuja ocupações eram sedentárias com doenças cardiovasculares.

Esses estudos mostram a relação positiva entre a prática de AF e saúde e tornou-se uma das prioridades da pesquisa em saúde pública e com isso a inatividade física passou a ser considerada um fator de risco primário e independente para doenças cardiovasculares pela American Heart Association – AHA (LAVIE et al., 2019).

Atualmente um dos principais focos são as questões que predisõem ou que dificultam as mudanças de hábitos e comportamentos, e com isso, os estudos de intervenção ganharam grande destaque (NAHAS; GARCIA, 2010). Estas mudanças sociais e ambientais incluem: (a) o acelerado crescimento populacional e urbanização; (b) o aumento significativo da expectativa de vida (envelhecimento populacional) proveniente dos avanços da medicina e melhorias na qualidade vida em geral; (c) a mudança nas principais causas de morbimortalidade, que antes eram as doenças infectocontagiosas, e passaram a ser os processos crônico-degenerativos como diabetes, câncer e doenças do coração; (d) o avanço tecnológico, que nos permitiu dispor dos labor saving devices (mecanismos que poupam a energia muscular), induzindo à inatividade física e ao lazer passivo (NAHAS, 2013).

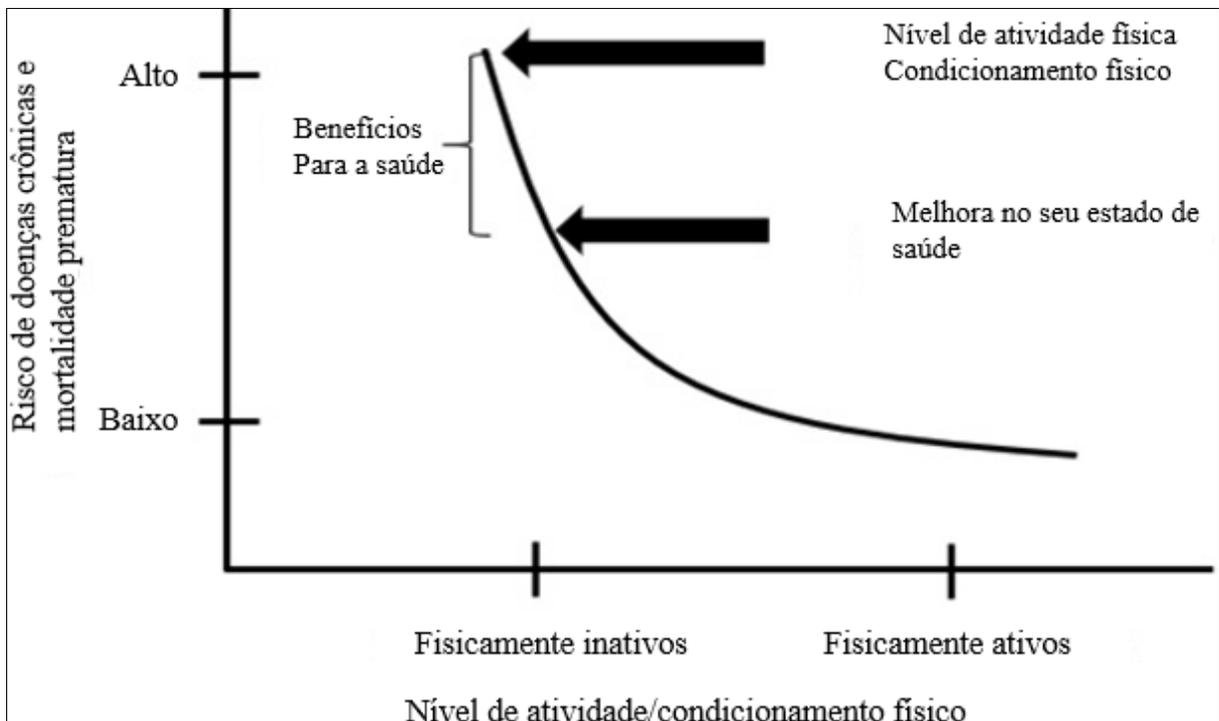
Dados do estudo Saúde Brasil, do Ministério da Saúde, mostram que as principais causas de morte no país são as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como as doenças cardíacas isquêmicas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e alguns tipos de câncer (BRASIL, 2019).

Portanto, também no Brasil, estamos vivendo um período em que a sociedade (principalmente o poder público) necessita ampliar as opções de oportunidades que favoreçam escolhas inteligentes relacionadas ao estilo de vida que adotamos. Estão incluídas nessas escolhas os hábitos de AF e a redução dos comportamentos sedentários (NAHAS, 2013).

### 2.2.2 Benefícios da AF

As mudanças progressivas significativas no estilo de vida conhecidas no mundo que se desenvolveu nos últimos séculos e que continua em desenvolvimento nas últimas décadas, lançou um grande interesse sobre a importância da AF para a saúde (HILLS; STREET; BYRNE, 2015). A prescrição da prática do exercício físico regular tem sido indicada para diversos tipos de populações e vem sendo utilizada como ferramenta inestimável na atenção à saúde. Estudos atuais estão comprovando que os benefícios da AF para a saúde podem ser atingidos mesmo com baixos volumes de atividade/exercícios, tanto para indivíduos saudáveis quanto para populações em condições médicas crônicas (FOULDS et al., 2014; AREM et al., 2015; HUPIN et al., 2015). Para os indivíduos considerados inativos, mesmo uma pequena mudança no condicionamento físico e da prática de AF promoverá melhoras significativas no estado de saúde (Figura 2), isso inclui também reduções nos riscos de doenças crônicas e mortalidade prematura (WARBURTON; BREDIN, 2016).

**Figura 2 - Relação dose-resposta entre atividade física/condicionamento físico e estado de saúde**



Fonte: Autor (2020), adaptado de WARBURTON; BREDIN, (2016).

A AF além de oferecer uma vasta relação de benefícios à saúde, também proporciona melhorias na capacidade funcional e reduz os riscos do acometimento de diversas doenças. A

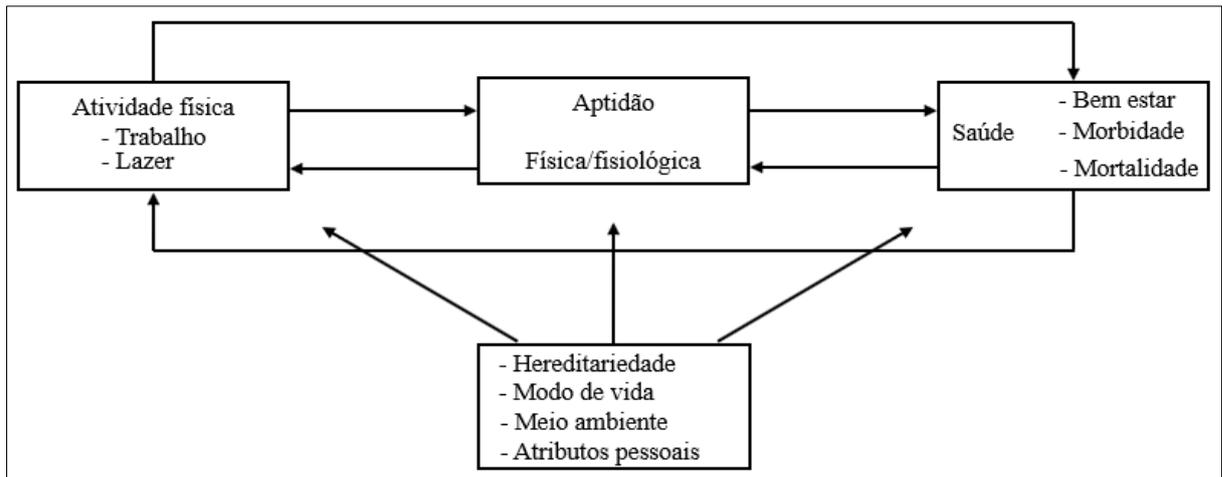
primeira condição que demonstrou uma redução na incidência pela prática de exercício regular foi a doença coronariana (MORRIS et al., 1953). Posteriormente, a lista dos benefícios para a saúde atribuíveis ao exercício físico foi ampliada. Fortes evidências científicas indicam que a AF reduz o risco de morte precoce por várias condições crônicas (doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral isquêmico, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, câncer de mama e cólon, diabetes gestacional, doença biliar, ganho excessivo de peso, quedas prejudiciais, depressão e perda da função cognitiva; e evidências científicas moderadas demonstram que sua prática mantém a capacidade funcional em idosos, ajuda a manter a perda de peso, melhora a qualidade do sono e reduz o risco de fratura de quadril e osteoporose (POWELL; PALUCH; BLAIR, 2011; MILLER et al., 2016).

A participação em atividades físicas regulares também está associada a melhorias na saúde mental, como demonstrado por reduções nos sintomas do estresse, ansiedade e depressão (MIKKELSEN et al., 2017). Com isso o exercício surge como uma abordagem alternativa e muito eficiente para tratamento e prevenção à saúde.

No entanto, os benefícios decorrentes de ser uma pessoa fisicamente ativa são dependentes de diversos fatores. Com isso é importante que se estabeleça os conceitos e a relação da prática de AF e saúde. A habitual definição para AF é “qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia acima dos níveis basais”. O exercício físico é usualmente definido como “uma AF planejada, estruturada, repetitiva e objetiva, com a intenção de obter melhora ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física”, e sendo esta última “a capacidade de realizar tarefas diárias com eficácia e atenção, sem cansaços desnecessários e com energia suficiente para aproveitar atividades de lazer e atender emergências imprevistas”, podendo ainda ser dividida em aptidão física relacionado ao desempenho atlético e aptidão física relacionado à saúde (CASPERSEN, 1985).

Os componentes da aptidão física relacionada à saúde são os mais influenciados pelas atividades físicas habituais (resistência cardiorrespiratória, resistência muscular, força, composição corporal e flexibilidade). As evidências contemporâneas que associam AF, aptidão física e saúde são cada vez mais explícitas, igualmente essa inter-relação é bastante complexa e sofre influências de variados fatores (SEYMOUR, 2016; CHEN et al., 2018). Diversos modelos têm sido propostos para explicar essa relação, o mais comumente utilizado é o modelo de Bouchard et al. (1990), que apresenta a complexa e específica relação entre a AF habitual, a aptidão física, saúde e outros fatores diretamente ligados (Figura 3).

**Figura 3 - Relação entre atividade física habitual, aptidão física, saúde e outros fatores**



Fonte: Autor (2020) Adaptado de BOUCHARD et al. (1990).

O modelo também apresenta que a aptidão física influencia e é influenciada mutuamente pela saúde, e está também atua sobre o nível de AF habitual e o nível de aptidão física. De fato, esse modelo revela que essa inter-relação sofre influências de inúmeros fatores assim como também pelos componentes que constituem o estilo de vida (ARAÚJO; ARAÚJO, 2000).

Da mesma forma como os tratamentos medicamentosos possuem informações que devem ser seguidas para uma melhor eficácia, igualmente são os exercícios físicos, que em suas prescrições necessitam de componentes essenciais para maximizar seus benefícios como: (a) o tipo de atividade, (b) a frequência, (c) o tempo de realização e (d) a intensidade.

O American College of Sports Medicine - ACSM (2018) recomenda modelos de prescrição de AF, onde todos os adultos saudáveis entre 18 e 65 anos de idade devem participar de práticas aeróbicas de intensidade moderada por um mínimo de 30 min em 5 dias/semana ou de intensidade vigorosa por um mínimo de 20 min em 3 dias/semana. Podem ser realizadas combinações entre exercícios moderados e vigorosos para alcançar essa recomendação. A atividade aeróbica de intensidade moderada pode ser acumulada totalizando o mínimo de 30 min por meio da realização de sessões, cada uma durando  $\geq 10$  min. Cada adulto deve realizar atividades que mantenham ou aumentem sua força muscular e de resistência por um mínimo de 2 dias/semana. Por causa da relação causa-efeito entre AF e saúde, os indivíduos que desejem melhorar adicionalmente sua aptidão, reduzir seu risco de doenças crônicas e inaptidão e/ou prevenir o ganho de peso que não seja saudável podem se beneficiar se excederem as quantidades mínimas recomendadas.

No entanto uma recente revisão de revisões da literatura a respeito da relação nível de AF e melhorias na saúde apresentou resultados consistentes de que com a realização abaixo dos

limitares recomendados pelas principais diretrizes internacionais é possível obter resultados altamente benéficos a saúde, principalmente no momento em que se passa do estado inativo para o estado ativo. Esses estudos provam que para obter os benefícios provenientes da AF não precisa necessariamente seguir um “padrão mínimo” destinado à sua prática, mas sim que sua realização é indispensável. Com isso, é importante que fique claro que essas recomendações das principais diretrizes internacionais não estão excluídas, elas fornecem uma classificação objetiva tanto para determinar a prevalência de atividade física/inatividade na sociedade contemporânea quanto para fins de vigilância. Contudo, não significa que seja o ideal (WARBURTON; BREDIN, 2017).

Por isso, aqueles que pretendem atingir benefícios mais específicos, precisam estar bem orientados em relação aos componentes envolvidos na prática de AF para alcançar seus objetivos. Nesse ponto, a orientação de um profissional de Educação Física é essencial, pois ele saberá preparar um programa que possa integrar os objetivos almejados com a condição clínica e física atual (TOSCANO, 2013).

### 2.2.3 AF e tabagismo

A correlação entre tabagismo e inatividade física pode ampliar os riscos de se desenvolver múltiplos tipos de doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, cânceres, acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica. Inclusive evidências relatam que altos níveis de exercício físico estão inversamente associados ao tabagismo, assim fica evidente que o uso do exercício físico como estratégia no processo de cessação pode ser efetivo (SANTOS, 2018).

Estudos demonstram que o exercício físico associado a cuidados usuais tem se mostrado eficiente a fim de auxiliar o tabagista durante o processo de cessação (ROBERTS, 2012; USSHER, 2014). Pesquisas que avaliaram os efeitos da prática regular de exercício físico em fumantes indicaram que esse tipo de intervenção é eficiente na redução dos sintomas de abstinência ao fumo e da fissura, além de auxiliar a melhoria da ansiedade, ganho de peso e falta de concentração, tudo isso facilita as tentativas de abandono e aproxima os tabagistas do sucesso em parar de fumar (LOPRINZI; WOLFE; WALKER, 2015; WILLIAMS et al., 2011).

Para promoção da cessação do tabagismo ainda não se tem um protocolo totalmente padronizado quanto ao tipo, intensidade e duração do exercício, ou seja, não existe um modelo único que seja mais eficaz para essa população durante esse processo. No entanto, os estudos evidenciam que o exercício físico aeróbico é o mais indicado para esta população por sua

capacidade de liberação de hormônios, o que torna semelhante ao prazer proporcionado pelo cigarro. Além disso, a prática aeróbica possui vantagens por ser capaz de ser realizada em qualquer lugar, sem a utilização de equipamentos, por ser de fácil execução e baixo custo (ABRANTES et al., 2014; USHER, 2014).

Estimar a eficácia dos exercícios aeróbicos sobre a cessação do tabagismo pode orientar uma tomada de decisão clínica melhor e específica no gerenciamento dessa população (SANTOS, 2018). Os mecanismos de associação do exercício físico em fumantes ainda não estão bem estabelecidos, contudo, vários mecanismos foram propostos para tentar explicar os efeitos principalmente sobre o desejo pelo cigarro como demonstrado no quadro 5.

**Quadro 5 - Mecanismos propostos dos principais efeitos do exercício físico sobre o desejo de fumar**

(A) Fenômeno de distração cognitiva	A prática da AF proporcionaria uma distração das preocupações do dia-a-dia (GABRIEL, 2013). Foi sugerido que a diminuição do desejo associado à AF pode ser devida à distração cognitiva induzida pelo exercício (DANIEL; CROPLEY; FIFE-SCHAW, 2006).
(B) Expectativa dos sujeitos em relação aos efeitos positivos da AF	A expectativa dos benefícios psicológicos do exercício no humor pode afetar as mudanças atuais associadas à AF, um indivíduo que acredita firmemente que o exercício reduzirá os sintomas de abstinência e desejo de fumar pode experimentar essas reduções (DANIEL; CROPLEY; FIFE-SCHAW, 2007).
(C) Atividade dopaminérgica aumentada no sistema de recompensa cerebral	A diminuição do desejo relacionado à AF poderia ser parcialmente explicada por um aumento da atividade dopaminérgica no sistema de recompensa cerebral mesolímbico (TAYLOR; KATOMERI, 2007).
(D) Aumento de catecolaminas e opióides endógenos	A AF imita os efeitos cerebrais da nicotina, com um aumento de catecolaminas e opióides endógenos (DANIEL et al., 2004). No estudo de Pomerleau et al. (1987), foi observado um aumento significativo durante a AF de alta intensidade, das concentrações de NA, adrenalina e beta-endorfina.
(E) Correção de variações na pressão arterial em resposta ao estresse	A AF reduz o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica em resposta a teste Stroop. Os efeitos são mais acentuados em indivíduos com a pressão arterial mais alta e têm as respostas de desejo de fumar mais intensas (TAYLOR; KATOMERI; USSHER, 2005).
(F) Alterações no cortisol	Durante a abstinência de nicotina, os níveis de cortisol despencam. A AF, assim como os cigarros, tem um efeito estimulante sobre o cortisol circulante, minimizando, assim, os desejos e os sintomas de abstinência (DE JESUS; PRAPAVESSIS, 2018).
(G) Alterações na atividade cerebral na ressonância magnética funcional	Durante a sessão com AF, há uma inibição temporária de certas regiões do cérebro que não são diretamente essenciais para a realização e manutenção do exercício, ou homeostase fisiológica (JANSE VAN RENSBURG et al., 2012).

Apesar da grande variedade de mecanismos apontados como possíveis responsáveis nas alterações relacionadas a prática de AF nas variáveis de dependência em tabagistas, como o desejo de fumar, ansiedade ou sintomas de abstinência, ainda são poucos os estudos que conseguem comprovar essa intrínseca relação. Portanto, deve-se continuar a buscar maneiras de identificar esses processos.

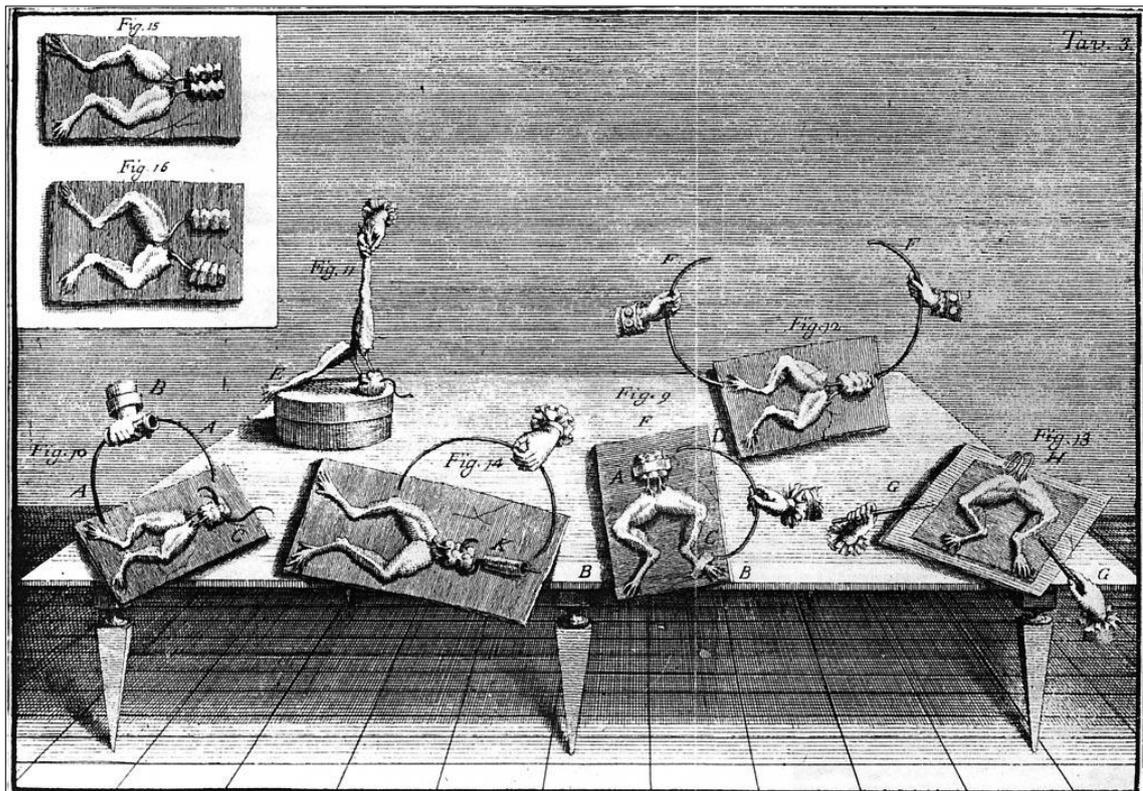
## **2.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua**

### **2.3.1 Breve histórico**

A estimulação elétrica data de um passado muito distante, a primeira evidência do seu uso remete a época do Império Romano, com o relato de Scribonius Largus (o médico do imperador romano Tibério Cláudio Nero César), onde ele descreve como colocar um peixe torpedo vivo sobre o couro cabeludo para aliviar as dores de cabeça de um paciente. No final do século XI, um médico muçulmano Ibn-Sidah, também sugeriu o uso do peixe elétrico para o tratamento de epilepsia. A partir do século XVIII, com a invenção da bateria voltaica, novos estudos como o de Walsh (1773), Galvani (1791) e Volta (1792), mais sistematizados com a estimulação elétrica foram desenvolvidos para avaliar diferentes efeitos fisiológicos (SARMIENTO; SAN-JUAN; PRASATH, 2016; WEXLER, 2017).

Luigi Galvani foi um eminente professor da Universidade de Bolonha e membro da Accademia delle Scienze, ele foi o primeiro a fornecer evidências de efeitos da eletricidade em animais em seu famoso trabalho “De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius” em 1791. Em seu experimento ilustrado na figura 4, Galvani havia conectado um fio de metal ligado a uma máquina elétrica carregada aos nervos dos músculos da coxa de sapos e observou que todos os músculos das patas começaram a se contrair vigorosamente, no entanto, ele associou esse episódio a ideia de uma eletricidade animal intrínseca (PICCOLINO, 1998).

Figura 4 - Ilustração do experimento de Galvani com arcos metálicos

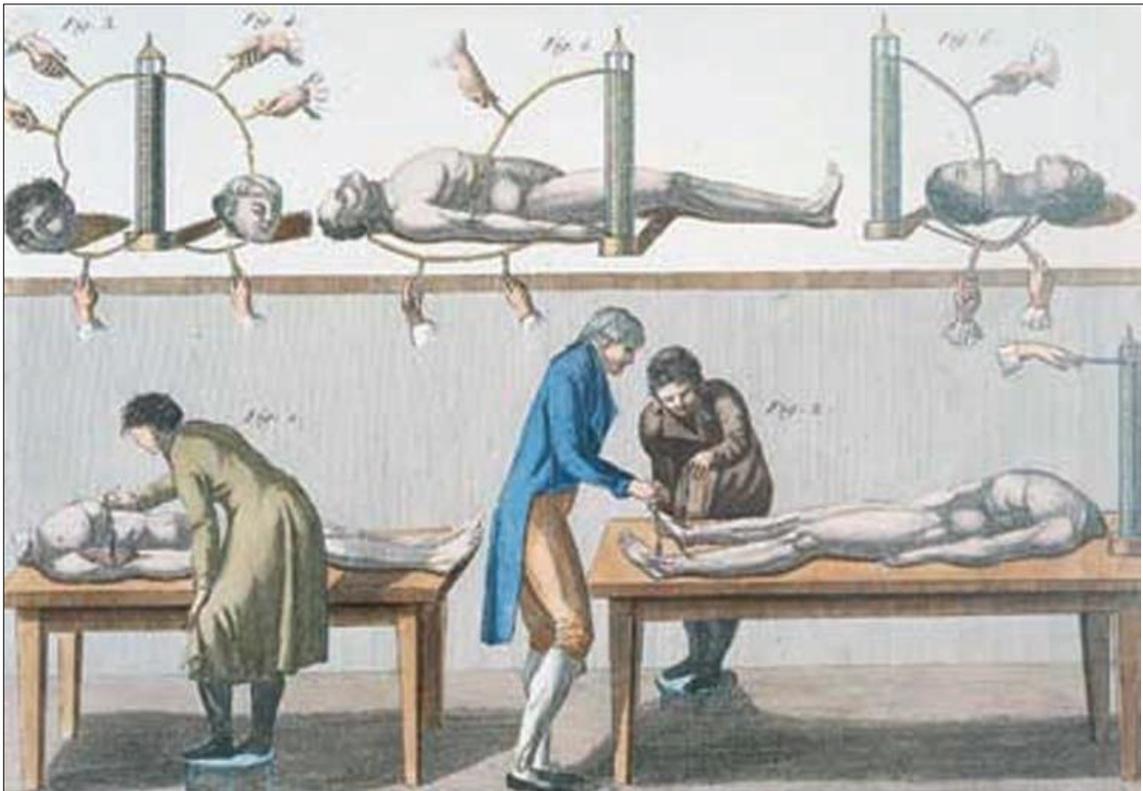


Fonte: PICCOLINO (1998).

Após esta publicação esses experimentos despertaram a curiosidade de um outro professor italiano, Alessandro Volta, da Universidade de Pavia, coube a esse professor repetir os experimentos de seu colega com o intuito de provar que não existia uma “eletricidade animal”, sendo o corpo do sapo uma simples estrutura condutora de corrente elétrica (BRUNONI et al., 2012a). Com o crescente interesse de Volta sobre o tema, e devido aos vários experimentos realizados que o levaram a invenção da bateria elétrica, a conhecida pilha voltaica, que instituiu um enorme desenvolvimento subsequente para as investigações nas áreas da física, eletroquímica, eletromagnetismo e fenômenos relacionados (PICCOLINO, 1998).

Em janeiro e fevereiro de 1802, Giovanni Aldini (1762-1834), professor de física na Universidade de Bolonha, colaborador e sobrinho de Galvani, realizou experimentos com a estimulação elétrica em cadáveres de prisioneiros recém decapitados (figura 5). Com o auxílio do renomado anatomista Carlo Mondini (1729-1803), removeram a calota craniana dos cadáveres decapitados, estimularam diretamente a superfície cortical utilizando uma bateria voltaica. Aldini relatou que a estimulação cortical evocava contrações faciais, e observou também que as contrações musculares induzidas ocorreram na metade direita da face após a estimulação do hemisfério cortical esquerdo (ZAGO et al., 2008).

**Figura 5 - Ilustração do experimento de Aldini com bateria voltaica em prisioneiros decapitados**



Fonte: ZAGO (2008).

Contudo, o primeiro a relatar seus experimentos com estimulação elétrica do córtex em um ser humano acordado foi o professor americano Roberts Bartholow em 1874. Em seu trabalho intitulado “Investigações experimentais nas funções do cérebro humano”, ele descreve os diversos efeitos encontrados pela aplicação estimulação elétrica em várias áreas do cérebro exposto de uma paciente acometida de uma ulceração. Em seus testes, Bartholow observou que as estimulações provocavam uma resposta na contração muscular do corpo ao lado contrário da estimulada, comprovando assim, que existia uma contralateralidade do movimento (PATRA et al., 2019).

A partir dos anos 1960, alguns pesquisadores produziram e publicaram estudos com a estimulação elétrica de baixa intensidade aplicada de maneira alternada, não contínua (SCHESTATSKY, 2017). Em meados de 1960, Bindman, Lippold e Redfearn em sua pesquisa utilizando ratos, descobriram que o gradiente de potencial elétrico, com a utilização de correntes contínuas de baixa intensidade sobre o córtex por períodos curtos, era capaz de gerar alterações na excitabilidade neuronal e que esses efeitos eram prolongados mesmo ao término da estimulação. Purpura e McMurtry (1965), em seu estudo com gatos avaliando os efeitos da aplicação de corrente contínua anódica e catódica em células do trato piramidal, notaram que

correntes contínuas anodais eram capazes de aumentar a atividade neuronal espontânea, enquanto que correntes contínuas catodais diminuía essa atividade. Contudo, mesmo com vários relatos encorajadores, por volta da década de 1970, a técnica foi aos poucos suprimida mais uma vez, muito disso devido ao avanço na disponibilidade e nos tratamentos farmacológicos eficazes na psiquiatria (PRIORI, 2003).

Os estudos com a estimulação cerebral não-invasiva foram reinseridos por volta do final do século XX, o primeiro estudo utilizando os parâmetros modernos padrão foram Nitsche e Paulus (2000), inspirados pelo trabalho de Priori et al (1998), os autores utilizaram os potenciais motores evocados por Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) como marcador de excitabilidade cortical, e demonstraram que a aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o escalpo era capaz de alterar a excitabilidade cortical em até 40%, mesmo horas após a estimulação inicial. A partir daí, a ETCC vem sendo amplamente investigada como ferramenta terapêutica e com potencial de melhorias cognitivas e funcionais.

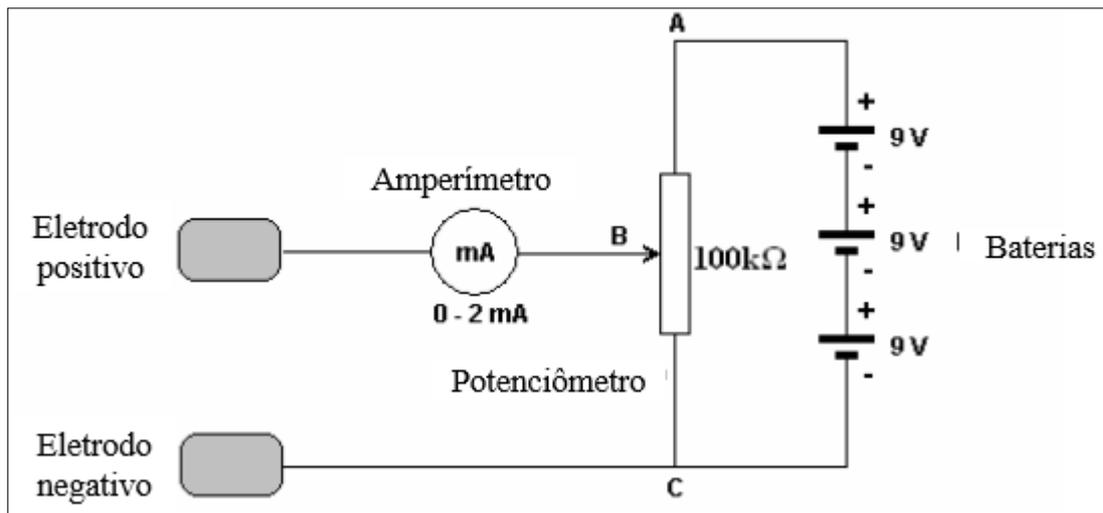
### 2.3.2 Parâmetros de estimulação

#### 2.3.2.1 Equipamento

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica neuromoduladora que fornece corrente direta de baixa intensidade para áreas corticais, facilitando ou inibindo a atividade neuronal espontânea (BRUNONI et al., 2012b).

O equipamento utilizado para gerar corrente contínua é constituído basicamente por quatro componentes principais: eletrodos (ânodo e cátodo), amperímetro, potenciômetro e um jogo de baterias (figura 6) (BOGGIO, 2006).

**Figura 6 - Demonstração do circuito elétrico básico do equipamento de ETCC**



Notas: (A) fonte de energia provinda do conjunto de baterias; (B) potenciômetro, cuja função é a de possibilitar o ajuste da tensão desejada; (C) amperímetro, responsável por indicar em miliampères a intensidade da corrente elétrica circulante através dos eletrodos.

Fonte: BOGGIO (2006).

Os parâmetros de estimulação da ETCC podem ser ajustados em relação a: 1) posicionamento e tamanho dos eletrodos; 2) intensidade da corrente elétrica; 3) duração da estimulação; 4) número total de sessões; e 5) intervalo entre elas. A maneira a qual esses parâmetros são combinados, resultará em efeitos fisiológicos distintos, competindo aos pesquisadores investigar a forma mais adequada (BRANGIONI, 2016).

A maioria dos estudos com a ETCC normalmente adotam protocolos que utilizam ambos os eletrodos, ânodo e cátodo, e que usualmente são posicionados sobre o couro cabeludo para modular áreas específicas do SNC. Para determinar esse posicionamento dos eletrodos o método comumente mais utilizado é o Sistema Internacional 10-20 para eletroencefalograma (EEG). Quanto as montagens elas podem ser diferenciadas pelas configurações, a mais comum é a bicefálica, que utiliza dois eletrodos na cabeça, enquanto que a monocefálica, utiliza apenas um eletrodo na cabeça e um outro eletrodo extracefálico (ZHAO et al., 2017).

As dimensões mais usuais dos eletrodos são as de 25 a 35 cm<sup>2</sup>, enquanto que as correntes mais comuns são as de 1 a 2 mA (gerando densidades variando de 0,28 a 0,80 A/m<sup>2</sup>) e o tempo de aplicação habitual fica em torno de 20 a 40 minutos. Porém, a corrente que alcança efetivamente o tecido neuronal é passível de vários fatores menos controláveis. Podemos incluir por exemplo resistência da pele, resistência do crânio, resistência de estruturas intracranianas (vasos sanguíneos, líquido cefalorraquidiano e meninges) e a resistência do tecido cerebral, que

modifica de acordo com o tipo e a estrutura celular por exemplo: células da glia, neurônios piramidais e substância branca (BRUNONI et al., 2012b) A quantidade de sessões de ETCC também é um fator importante, sessões repetidas são capazes de promover efeitos cumulativos associados a maior magnitude e duração dos efeitos comportamentais (TURSKI et al., 2017).

### 2.3.2.2 Mecanismos de ação

O estudo a respeito dos mecanismos de ação da ETCC estão sendo evidenciados por diversas pesquisas e em diferentes áreas como na neurofisiologia, farmacologia, neuropsicologia, neuroimagem e estudos em animais experimentais (OKANO et al., 2013).

Embora existam questões em aberto sobre os mecanismos e a eficácia da ETCC para indicações variadas e a biofísica da ETCC relacionada à distribuição de corrente no cérebro, a polarização resultante das membranas neuronais estão bem estabelecidas. A corrente que é passada pelos eletrodos da ETCC leva a um caminho através da cabeça determinado por sua anatomia individual e pela resistividade de cada tipo de tecido. Da fração da corrente que atravessa o crânio, uma porção adicional é desviada pela alta condutividade do líquido cefalorraquidiano. O componente da corrente que atinge o encéfalo atravessa a substância cinzenta e depois a branca. À medida que a corrente atravessa o tecido cerebral, ela gera um campo elétrico no tecido local. Os neurônios então são expostos e estimulados por ele. A intensidade atual não é uniforme e, portanto, a magnitude elétrica também é distribuída (TRUONG; BIKSON, 2018).

O pico do campo elétrico no cérebro durante uma estimulação empregando uma intensidade de 2-mA na ETCC é de 0,8 V/m com base no registro intracraniano em indivíduos que validam os modelos de fluxo da corrente. Para a ETCC convencional, esse pico pode estar em uma região cerebral entre os eletrodos (HUANG et al., 2017).

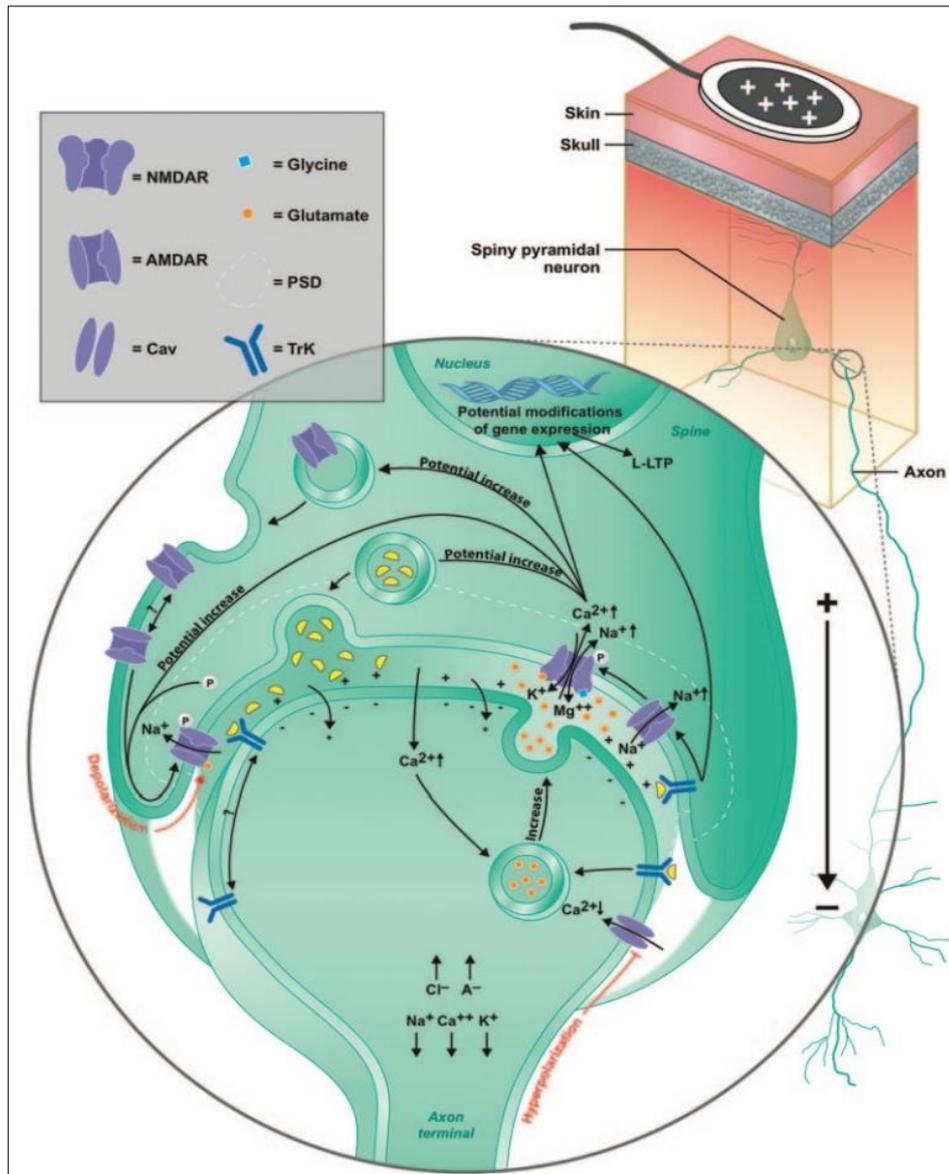
Os mecanismos de ação da ETCC não podem ser atribuídos apenas as alterações do potencial elétrico da membrana neuronal. De fato, pesquisas anteriores mostraram que a ETCC também modifica o microambiente sináptico, por exemplo, modificando o receptor NMDA da força sináptica de maneira dependente ou alterando a atividade GABAérgica. A ETCC também interfere na excitabilidade cerebral através da modulação de neurônios intracorticais e corticoespinhais (ROZISKY et al., 2016).

Sabe-se que efeitos duradouros (minutos a horas) da ETCC estão associados a uma série de diferentes mecanismos, incluindo alterações locais nas concentrações iônicas (ex. hidrogênio

e cálcio), na síntese de proteínas e na modulação da eficácia do receptor NMDA (NITSCHKE et al. 2008; FOERSTER, 2013).

. Os efeitos da plasticidade induzida por ETCC são dependentes de mecanismos glutamatérgicos, a disponibilidade dos receptores NMDA e AMPA na membrana celular, bem como as alterações do  $\text{Ca}^+$  intracelular estão diretamente ligados ao controle dos níveis de excitabilidade cortical (STAGG; ANTAL; NITSCHKE., 2018; AGBOADA et al., 2019). O ânodo ou o cátodo pode ser usado para estimular o cérebro, com a estimulação anodal geralmente aumentando a excitabilidade neuronal, enquanto a estimulação catodal produz o efeito oposto (PELLETIER; CICHETTI, 2015). Assim, a ETCC parece modificar a excitabilidade neural espontânea através da despolarização ou hiperpolarização do potencial da membrana em repouso (ZAEHLE et al., 2011). Nos dois casos, a corrente induz uma resposta sustentável na forma de uma plasticidade semelhante à LTP ou LTD (Figura 7).

Figura 7 - Demonstração dos mecanismos moleculares possíveis da ETCC



Nota: Mecanismos moleculares da ação da estimulação por corrente contínua anódica. A figura ilustra os efeitos da ETCC anódica nas sinapses dos neurônios piramidais no córtex motor primário. A aplicação da ETCC anódica gera uma hiperpolarização na membrana do terminal do axônio, promovendo o aumento de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) intracelular o que causa maior liberação de neurotransmissores (GLU). Uma vez liberado o GLU se liga aos seus receptores AMPAR na membrana pós-sináptica, a ativação desses receptores permite uma flutuação dos íons de sódio ( $Na^+$ ). Com uma maior concentração de  $Na^+$  extracelular, um elevado influxo intracelular será ocasionado, promovendo o deslocamento do potencial da membrana pós-sináptica levando a despolarização neuronal. Em consequência dessa mudança do potencial de ação pelo influxo de  $Na^+$ , os receptores pós-sinápticos de GLU, NMDAR é ativado e promove a remoção de  $Mg^{2+}$ . Enquanto o  $Na^+$  continua ajudando na despolarização total da membrana, o  $Ca^+$  pode seguir caminhos distintos, um deles é a promoção da secreção de BDNF em direção aos terminais pré-sinápticos que contém receptores de tropomiosina quinase (Trk), aumentando

ainda mais a liberação de GLU da membrana pré para pós-sináptica. O influxo de  $Ca^{2+}$  no neurônio pós-sináptico participa também na ativação de fatores de transcrição que se encontram em repouso no envelope nuclear e na membrana citoplasmática, promovendo o aumento da expressão de genes de plasticidade, evocando alterações como formação de novos receptores NMDA e AMPA, além do aumento na disponibilidade e liberação de GLU. A ativação dos receptores Trk pós-sinápticos também são capazes de ativar os fatores de transcrição, induzindo a L-LTP, além de favorecer a abertura dos receptores NMDA que também promove a L-LTP.

Fonte: PELLETIER (2015).

### 2.3.3 Segurança

Embora a ETCC diferencie-se em muitos aspectos de outras terapias neuromoduladoras não invasivas, pois não induz o potencial de ação neuronal e usa correntes elétricas fracas, há preocupações de segurança que devem ser abordadas (BRUNONI et al., 2012b). A tolerabilidade de qualquer intervenção depende não apenas do dispositivo e da dose, mas também do protocolo (TRUONG; BIKSON, 2018).

Além das centenas de investigações que exploram os efeitos da ETCC em diversos contextos, algumas se concentraram especificamente na segurança. Por exemplo, em um grande estudo retrospectivo, Poreisz et al. (2007), revisaram os efeitos adversos em 77 indivíduos saudáveis e 25 pacientes submetidos a um total de 567 sessões de estimulação de 1 mA. Os resultados mostraram que os efeitos mais comuns foram sensações leves de formigamento (75%), coceira (30%), fadiga moderada (35%) e dor de cabeça (11,8%); e a maioria desses efeitos não foram diferentes dos encontrados na estimulação simulada. Em estudo de Falcone et al. (2016) também foram encontrados efeitos colaterais leves, dentre eles, o formigamento no local do eletrodo, coceira e sensação de queimação, que foram os mais comumente relatados.

Os efeitos adversos devem ser monitorados ativamente, usando questionários estruturados nos quais o avaliador deve solicitar cada efeito adverso específico (FALCONE et al., 2016). É importante ressaltar que, como as sensações são subjetivas e podem ser descritas com palavras diferentes (por exemplo, pacientes diferentes podem perceber a mesma sensação de coceira, queimação, arranhões etc.) os avaliadores devem ser treinados para aplicarem o questionário (BRUNONI et al., 2011).

#### 2.3.4 ETCC e tabagismo

Embora poucos estudos tenham aplicado a ETCC ao vício de fumar, os trabalhos existentes sugerem que a intervenção é promissora para alterar o complexo sistema pelo qual os sinais ambientais interagem com os desejos para impulsionar o comportamento (FRASER; ROSEN, 2012).

A aplicação da ETCC pode ser uma opção atraente para reduzir os sintomas da dependência do tabagismo, devido a efetividade dos protocolos na facilitação da neuroplasticidade do cérebro. Para minimizar comportamentos aditivos à nicotina, os estudos anteriores da ETCC concentraram-se principalmente na atividade moduladora do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), porque essa região contribui para o controle cognitivo bem-sucedido de comportamentos como funções executivas (por exemplo, atenção, controle inibitório e inibição cognitiva) (KANG; KIM; KIM, 2019).

O primeiro estudo clínico que avaliou os efeitos da ETCC em tabagista foi o estudo de Fregni et al. (2008). Os autores utilizaram três tipos de aplicações: 1) ânodo em CPFDL esquerdo (F3) e cátodo em CPFDL direito (F4); 2) ânodo em CPFDL direito (F4) e cátodo em CPFDL esquerdo (F3); 3) simulação (sham): os eletrodos foram colocados na mesma posição de uma das aplicações e desligado após 30 segundos de estimulação. Utilizaram uma corrente de 2 mA com duração de 20 minutos por sessão. Para avaliação da fissura e as mudanças de humor utilizaram a Escala Analógica Visual (EVA), os sujeitos foram expostos a sinais de fumar que incluíram manipulação de um cigarro e assistir um vídeo mostrando cenas de pessoas que fumavam para provocar o desejo. Os autores concluíram que a ETCC aplicada ao CPFDL tanto direito quanto esquerdo foram mais eficazes do que a ETCC simulada sobre o desejo provocado por sugestão em tabagistas.

Ao longo dos anos outros estudos foram elaborados com a intenção de investigar o uso da ETCC sobre os efeitos da adicção em tabagistas como diminuição do desejo pelo cigarro (BOGGIO et al., 2009; FECTEAU et al., 2014), redução do afeto negativo (XU et al., 2013); e diminuição no número de cigarros (ALGHAMDI et al., 2019).

Apesar da ampliação de estudos utilizando a ETCC, e do crescente número de resultados demonstrando que essa técnica é uma opção viável na adicção em fumantes, estudos mais robustos utilizando esta técnica devem ser realizados para entender e consolidar seu uso. Por fim, a combinação de estudos de neuroimagem e eletrofisiologia com ensaios de ETCC devem ser levados em consideração, com o intuito de facilitar o entendimento e os mecanismos

fisiopatológicos envolvidos no uso desta técnica e assim, permitir o avanço na identificação de alvos e parâmetros de estimulação (LUPI et al., 2017).

Com isso, pensamos que o EFA associada a ETCC em algum momento (antes, durante ou após), pode ser um potencializador dos efeitos da ETCC ou ser capaz de maximizar esses efeitos, sobre a fissura em tabagistas. Dessa forma, resolvemos avaliar o momento de melhor eficácia para prática do EFA durante a aplicação da ETCC para redução do desejo de fumar em tabagistas.

### **3 HIPÓTESE**

A associação do EFA em algum momento (antes, durante ou após) com a ETCC, é capaz de maximizar os efeitos da ETCC sobre a redução do desejo de fumar em tabagistas.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Verificar se a associação do EFA com a ETCC desempenha um efeito aditivo sobre o desejo de fumar em tabagistas quando comparado a utilização da ETCC isolada e identificar qual o momento (antes, durante ou após) o EFA deve ser aplicado, associado a ETCC.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Verificar se houve diminuição do consumo de cigarro após as intervenções.
- Avaliar o desejo de fumar antes e depois das intervenções propostas.
- Avaliar o nível de dependência, monóxido de carbono exalado (COex) e motivação pré e pós-intervenções.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Tipo de Estudo

Ensaio clínico randomizado, com delineamento pré e pós-teste de grupos e abordagem quantitativa dos dados.

### 5.2 População e Amostra

O presente estudo teve como voluntários: fumantes, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, que tinham desejo em parar de fumar, residentes da cidade de Maceió/Alagoas. Os voluntários foram recrutados por meio de divulgação através de mídia local, cartazes e distribuição de panfletos. Os voluntários considerados aptos para participarem, destinaram-se a uma randomização e destinaram-se para um dos quatro grupos Usuários submetidos somente da ETCC (G1); Os que executaram o EFA após a ETCC (G2); Os que realizaram o EFA antes da ETCC (G3); Os que fizeram o EFA durante a ETCC (G4). Todos os voluntários foram informados dos objetivos e procedimentos da pesquisa e aqueles que concordaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), CEP/UFAL sob CAAE: 98743418.0.0000.5013. (Anexo B).

Para ser considerado elegível, os voluntários tiveram que preencher os seguintes critérios de inclusão: (a) ter idade entre 18 e 60 anos, (b) estar em condições clínicas estáveis, (c) desejo em parar de fumar, (d) indivíduos que não estavam participando de nenhum tipo de tratamento para tabagismo.

Foram excluídos da pesquisa: (a) indivíduos com patologias que dificultassem a realização de exercício físico moderado em esteira como problemas ortopédicos; (b) indivíduos com condições que os impedissem de participar de procedimentos de estimulação elétrica do cérebro tais como: implantes eletrônicos ou implantes metálicos; (c) indivíduos que estavam fazendo uso de algum medicamento que comprometesse a intervenção, tais como: antidepressivos, anticonvulsivos e/ou antiepilépticos; (d) abuso ou adição de substâncias que causam dependência diferente da nicotina.

### 5.3 Instrumentos de Coleta

#### 5.3.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

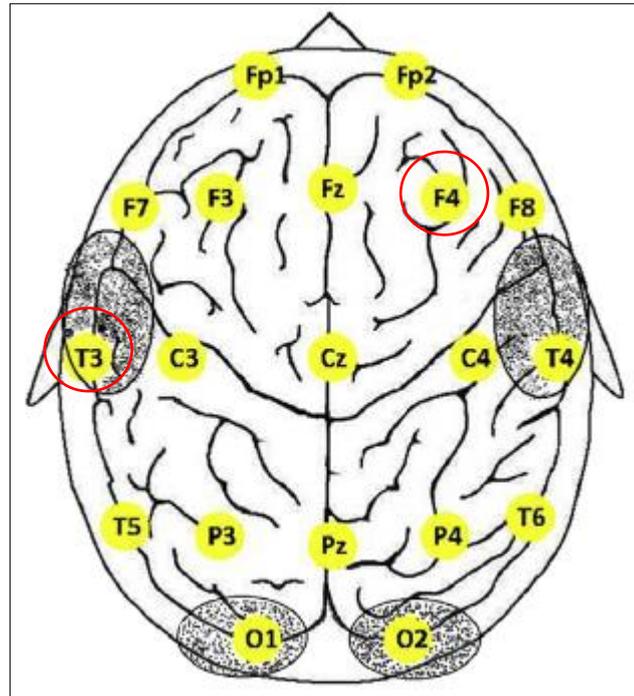
Foi pedido aos voluntários que removessem brincos, piercings, grampos metálicos ou outro tipo de adereço metálico durante as sessões. Foram fixados na superfície do crânio, através de fita elástica adaptável do aparelho, dois eletrodos revestidos por esponjas. Dois tamanhos diferentes de eletrodos foram utilizados: para o ânodo utilizamos o tamanho 5x5 (25cm<sup>2</sup>), e para o cátodo utilizamos o tamanho 5x7 (35 cm<sup>2</sup>), a utilização da montagem bicefálica (Figura 8) e de tamanhos diferentes de eletrodos é comumente aplicada nos estudos com ETCC (FREGNI et al, 2008; BOGGIO, 2009; MONDINO et al., 2018). Para fixar os eletrodos utilizamos faixas elásticas. O local onde os eletrodos foram posicionados foi previamente limpo com solução salina para evitar problemas com a resistência. Para a condução da corrente elétrica as esponjas que envolveram os eletrodos foram molhadas em solução salina com concentração de 140 mmol de NaCl. Os eletrodos foram conectados a um aparelho de estimulação de corrente constante (TCT Research 1 CH tDCS Modelo 101), que era acionado por duas baterias alcalinas (9v) e possuía uma saída máxima de 5 mA. Foi utilizada uma corrente elétrica constante de 2 mA de intensidade por 20 minutos. Os posicionamentos dos eletrodos estavam de acordo com a recomendação do sistema internacional 10-20 para registrar os sinais do EEG (Figura 9), onde o ânodo foi posicionado sobre o lado direito na região frontal (F4) e o cátodo posicionado sobre o lado esquerdo na região temporal (T3), esta montagem foi utilizada da mesma maneira para todos os grupos. Este protocolo tem demonstrado ser seguro além de causar pouco ou nenhum incômodo durante a aplicação, assegurando um controle em sua aplicação.

**Figura 8 - Montagem bicefálica ilustrativa da estimulação transcraniana por corrente contínua**



Fonte: MONTENEGRO et al. (2013).

**Figura 9 - Posicionamento dos eletrodos para ETCC. Ânodo posicionado em (F4) e cátodo posicionado em (T3)**



Fonte: MENG et al. (2014).

### 5.3.2 Exercício físico aeróbico (EFA)

Os participantes dos grupos de EFA foram submetidos a um protocolo de treinamento, realizado em esteira ergométrica (Movement Technology Treadmill eletrônico, Brasil) em intensidade moderada em uma faixa de (40 a 60%) estimado da frequência cardíaca desejada (FCD), o exercício foi realizado em esteira ergométrica, durante cinco dias consecutivos, as sessões tiveram duração de 40 minutos cada sendo dividida em três momentos: aquecimento (5 minutos); condicionamento (30 minutos) e volta à calma (5 minutos). Durante a realização do exercício utilizamos o monitor de frequência cardíaca da própria esteira, além da escala de percepção subjetiva de esforço (BORG, 1982), como forma de controle da intensidade individual. Antes e após (5 minutos) da prática do exercício foi aferida a pressão arterial (mmHg) e os voluntários foram acompanhados pelos responsáveis da pesquisa enquanto realizavam as sessões.

### 5.3.3 Avaliação do desejo de fumar

A avaliação do desejo de fumar foi realizada pelo questionário Questionnaire of Smoking Urges-Brief (QSUB) - um questionário constituído de 10 itens, sendo uma versão abreviada do questionário original contendo 32 itens (TIFFANY; DROBES, 1991). O questionário é analisado por meio do somatório total de pontos, das categorias (desejo de fumar; antecipação de resultado positivo; alívio dos sintomas de privação ou afeto negativo; e intenção de fumar). O indivíduo se posiciona utilizando uma escala Likert de 7 pontos que vai de “discordo totalmente” até “concordo totalmente”. Os níveis de corte para o total de pontos da escala são: de 0 a 13, craving mínimo; de 14 a 26, leve; de 27 a 42, moderado; e de 43 ou mais, craving intenso. Cada voluntário respondeu a um questionário antes do início das intervenções e a outro após o término de todas as intervenções (ANEXO C).

### 5.3.4 Avaliação do estágio motivacional

Na avaliação da motivação empregamos escala University of Rhode Island Change Assessment – URICA (ANEXO D). Este questionário consiste de 32 itens, e tem como objetivo avaliar os estágios motivacionais e o quanto o indivíduo está disponível para uma mudança em seu comportamento. A escala se divide em quatro subgrupos correspondentes aos estágios de mudança (Pré-contemplação, Contemplação, Ação e Manutenção). O URICA é considerado um instrumento confiável, que apresenta boa consistência interna para o tratamento de tabagistas (MELO; OLIVEIRA; FERREIRA, 2006; OLIVEIRA et al., 2014).

### 5.3.5 Avaliação da dependência de nicotina

O teste de Fagerström (Test for Nicotine Dependence - FTND) é um dos instrumentos mais utilizados na avaliação da dependência de nicotina (FAGERSTROM; HEATHERTON; KOZLOWSKI, 1990; HEATHERTON et al., 1991). Os escores obtidos no teste permitem a classificação da dependência à nicotina em cinco níveis: muito baixo (0 a 2 pontos); baixo (3 a 4 pontos); moderado (5 pontos); alto (6 a 7 pontos); e muito alto (8 a 10 pontos). (ANEXO E).

### 5.3.6 Verificação do status tabagista

O monitor piCO + TM Smokerlyzer® (Bedfont Scientific Ltd., Kent, Inglaterra) é utilizado para medir a concentração do CO no ar expirado em partículas por milhão (ppm), tanto na verificação, como na avaliação do status tabagista (FECTEAU et al., 2014; MONDINO et al., 2018). Cada voluntário era orientado a ficar em apneia por quinze segundos e em seguida realizar a expiração pelo bocal do monitor. Os níveis de CO foram registrados antes do início e logo após o término de todas as intervenções.

### 5.3.7 Consumo de cigarro

Os voluntários receberam um diário para relatar o consumo de cigarros fumados durante o período da pesquisa. O acompanhamento do autorrelato do número de cigarros fumados diariamente teve início três dias antes das intervenções iniciarem e foram monitorados até o fim do quarto dia de intervenção, totalizando sete dias de monitoramento (BOGGIO et al., 2009; ALGHAMDI, 2019).

### 5.3.8 Procedimentos experimentais

Os voluntários realizaram um total de cinco visitas ao laboratório. Na primeira visita (segunda-feira) foram esclarecidas as dúvidas quanto a pesquisa, e, logo após o TCLE foi lido e assinado. Em seguida, os procedimentos da pesquisa foram iniciados com a aplicação dos questionários de: motivação (URICA), desejo de fumar (QSU-B), teste de dependência de nicotina (FTND); na sequência, foi realizada a medida do CO expirado e registrado o número de cigarros fumados nos últimos três dias. A sessão foi iniciada de acordo com o grupo para o qual o voluntário foi randomicamente designado. Nas visitas seguintes (terça a sexta-feira) foi dada prosseguimento as intervenções da mesma forma e os voluntários relatavam o número de cigarros fumados nas últimas 24 horas, e ao fim da última sessão de intervenção os voluntários foram submetidos novamente aos procedimentos avaliativos: motivação (URICA), desejo de fumar (QSU-B), teste de dependência de nicotina (FTND) e leitura do CO (Adaptado de MONDINO et al., 2018).

### 5.3.9 Análise dos dados

Após verificação da homogeneidade de variâncias dos dados pelo teste de Lilliefors, avaliamos as diferenças nas mudanças entre os momentos (inicial x final) nas variáveis contínuas dos grupos com o teste t de Student pareado ou com o teste de Wilcoxon quando mostraram uma distribuição assimétrica. Para realizar as comparações entre os grupos (G1, G2, G3 e G4) em cada variável nos momentos (inicial x final) foi utilizado a análise variância ANOVA one-way ou o teste de Kruskal-Wallis quando mostraram uma distribuição assimétrica. Realizamos uma regressão linear simples para modelar a mudança no número de cigarros fumados ao longo do tempo (consumo diário de cigarro x tempo). A média e desvio-padrão foram usados para descrever as características da amostra. O nível de significância aceito foi em  $p < 0,05$  para todos os testes estatísticos. Os dados foram analisados no programa Graph pad Prism versão 5.0.

## 6 RESULTADOS

A amostra foi constituída de 61,5% (n=24) do gênero masculino e 38,5% (n=15) do gênero feminino, a idade média geral foi de 42,5 anos (DP=12). A média do monóxido de carbono exalado (COex) da amostra foi de 20,7 ppm (DP=11). A dependência nicotínica mensurada pelo (FTND) foi estimada em moderada em 28,2% dos tabagistas (escore de Fagerström = 5) e estimada em alta ou muito alta em 38,5%, (escore de Fagerström  $\geq$  6). No que se refere a motivação 84,6% dos voluntários corresponderam ao estágio de contemplação, 7,7% ao pré-contemplação e 7,7% ao de ação.

Referente aos scores do nível de desejo de fumar (QSU-B), o grupo G1 obteve uma média final do score total de 29,54, caracterizando um nível moderado de desejo, os grupos G2, G3 e G4 obtiveram médias finais do score total de 23,20; 21,88 e 23, respectivamente, caracterizando-os com nível leve de desejo. Todos os grupos apresentaram um score final do nível de dependência (FTND) caracterizado como leve, com médias de score total entre 3 e 4. O nível de motivação de todos os grupos foram caracterizados no estágio de contemplação, com médias de scores totais entre 8 e 11 (Tabela 1).

O nível de dependência (FTND) no final do tratamento apresentou uma diminuição significativa em todos os grupos comparando-se ao estado inicial. O grupo que realizou somente ETCC (G1) reduziu (23,08%); o grupo que realizou o EFA após a ETCC (G2) reduziu (31,38%); o grupo que realizou o EFA antes da ETCC (G3) reduziu (43,19%) e o grupo que realizou o EFA durante a ETCC (G4) reduziu (39,54%) (Gráfico 1).

O nível de COex no final do tratamento apresentou uma diminuição significativa para os três grupos que realizaram o EFA combinado com a ETCC quando comparados ao momento inicial. O grupo G2 diminuiu 46,78%; G3 diminuiu 42,17% e G4 diminuiu 44,50% (Gráfico 2).

A motivação no final do tratamento não apresentou diferença significativa em nenhum dos grupos comparando-se ao período inicial. Houve um pequeno acréscimo na mudança da motivação, G1 aumentou 9,26%; G2 9,22%; G3 12,18% e G4 7,89 (Gráfico 3).

Para as características clínicas como o nível de dependência (FTND), motivação (URICA) e COex, não houve variação significativa quando comparamos o tipo de intervenção e o tempo de tratamento entre os grupos.

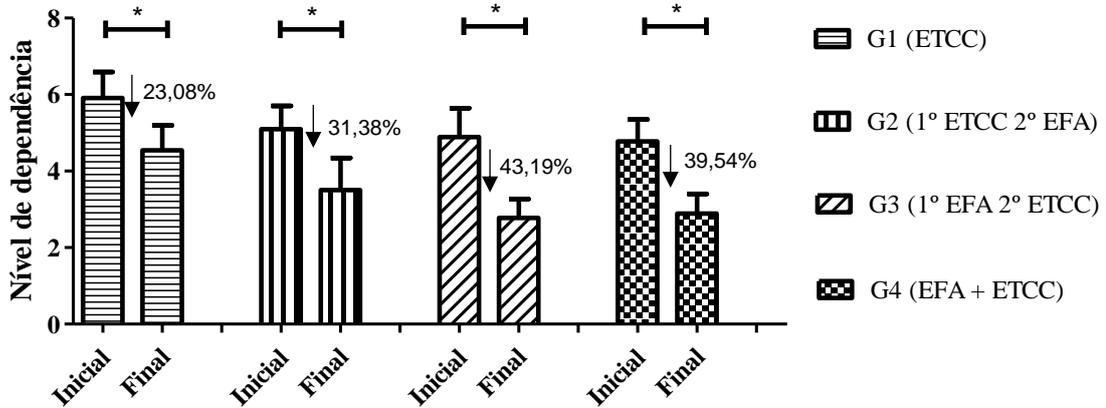
O desejo de fumar no início e no final do tratamento apresentou uma diminuição significativa para os grupos G2 e G4. Ocorreu uma redução de 32,95% em G2 e de 50,13% em

G4. Não houve variação significativa quando comparado o tipo de intervenção e o tempo de tratamento entre os diferentes grupos (Gráfico 4).

Para o consumo diário de cigarro o teste ANOVA não apresentou diferença significativa. Entretanto, foi realizado também uma regressão linear, que revelou uma diminuição significativa no consumo de cigarro ao longo do tempo para todos os grupos (G1, G2, G3 e G4). Porém não houve diferença significativa quando comparamos o consumo entre os grupos, (Gráfico 5).



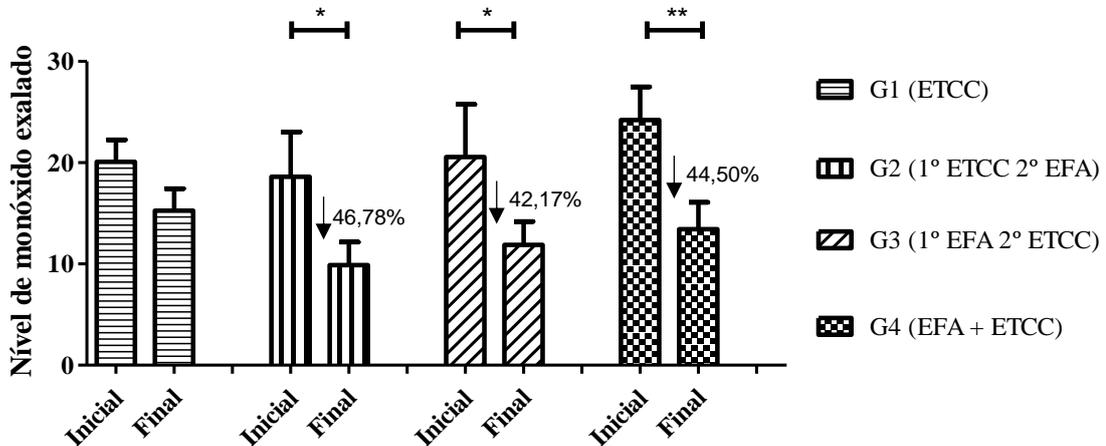
**Gráfico 1 - Pontuação da mudança no nível de dependência (inicial x final) nos grupos**



Nota: Gráfico da mudança na pontuação da dependência (inicial-final) nos grupos G1 (n=11), G2 (n=10), G3 (n=9) e G4 (n=9). As alterações nos níveis de dependência consistiram das respostas ao questionário FTND e foram expressos utilizando a análise estatística teste t de Student. Houve diferença significativa em todos os grupos \* $p < 0,05$ . Não houve diferença significativa entre os grupos.

Fonte: Autor (2020).

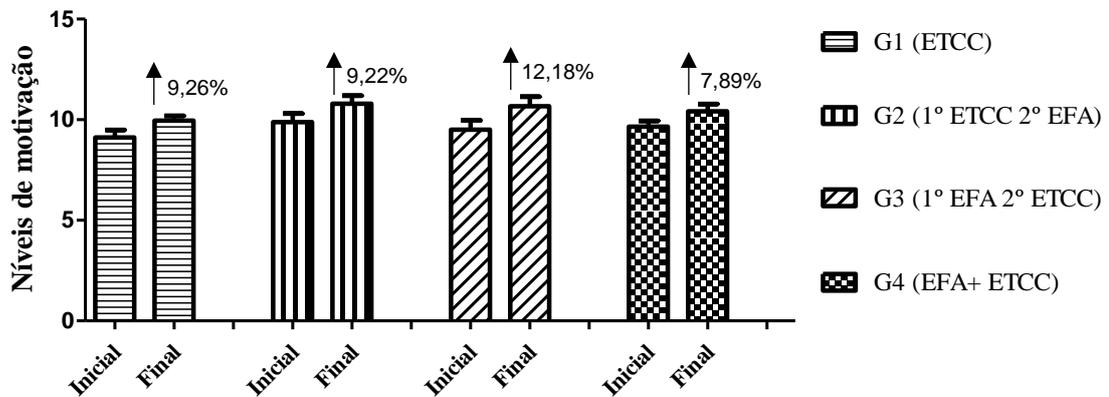
**Gráfico 2 - Pontuação da mudança da concentração dos níveis de monóxido de carbono exalado (inicial x final) nos grupos**



Nota: Gráfico da mudança na concentração dos níveis de COex (inicial-final) nos grupos G1 (n=11), G2 (n=10), G3 (n=9) e G4 (n=9). As alterações nos níveis de COex consistiram dos registros das expirações no monitor piCO + TM Smokerlyzer e foram expressos utilizando a análise estatística teste t de Student. Houve diferença significativa nos grupos G2; G3 (\* $p < 0,05$ ) e G4 (\*\* $p < 0,01$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos.

Fonte: Autor (2020).

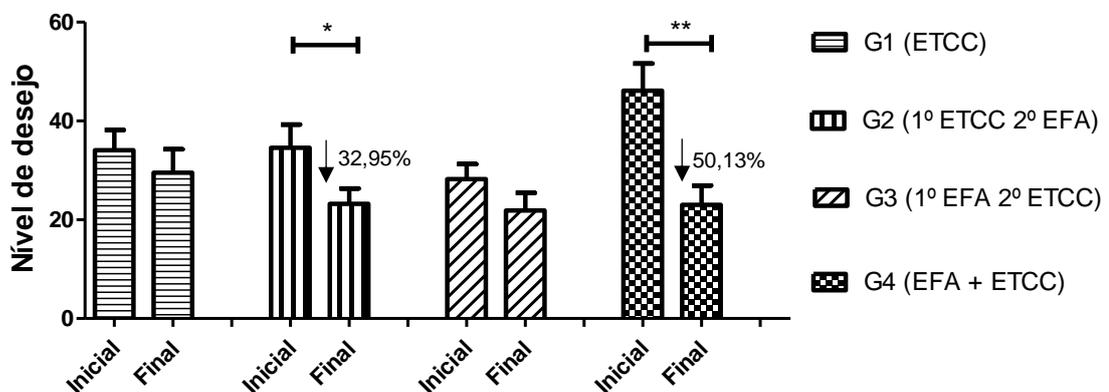
**Gráfico 3 - Pontuação da mudança no comportamento relacionado a motivação (inicial x final) nos grupos**



Notas: Gráfico da mudança no comportamento relacionado a motivação, pontuação (inicial-final) nos grupos G1 (n=11), G2 (n=10), G3 (n=9) e G4 (n=9). As alterações nas pontuações dos níveis de mudanças motivacionais consistiram das respostas ao questionário URICA e foram expressos utilizando a análise estatística teste t de Student. Não houve diferença significativa nos grupos e entre os grupos.  $p < 0,05$ .

Fonte: Autor (2020).

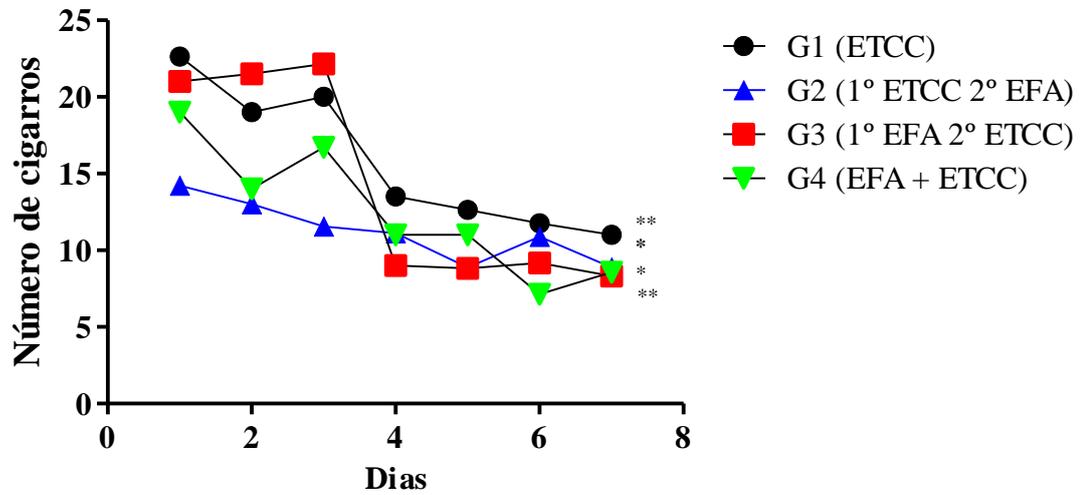
**Gráfico 4 - Pontuação da mudança no desejo de fumar (inicial x final) nos grupos**



Notas: Gráfico da mudança na pontuação do desejo (inicial-final) nos grupos G1 (n=11), G2 (n=10), G3 (n=9) e G4 (n=9). As alterações nos níveis de desejo consistiram das respostas ao questionário QSU-B e foram expressos utilizando a análise estatística teste t de Student. Houve diferença significativa nos grupos G2 (\* $p < 0,05$ ) e G4 (\*\* $p < 0,01$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos.

Fonte: Autor (2020).

Gráfico 5 - Alterações no consumo de cigarros ao longo do tempo nos grupos



Notas: O consumo de cigarros consistiu no número relatado diariamente de cigarros fumados pelos voluntários. Os símbolos mostram a média dos dados. Os valores do dia 1 ao dia 3 representam o consumo antes do início das intervenções, e os valores do dia 4 ao dia 7 representam o consumo durante o período de intervenções. Os dados foram expressos utilizando a análise estatística de regressão linear simples. Houve diferença estatística em todos os grupos G1 (\*\* $p < 0,01$ ); G2 (\* $p < 0,05$ ); G3 (\* $p < 0,05$ ) e G4 (\*\* $p < 0,01$ ).

Fonte: Autor (2020).

## 7 DISCUSSÃO

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou os efeitos de cinco sessões da associação entre EFA e ETCC quando combinados em diferentes momentos sobre o desejo de fumar em tabagistas. Em nossa análise descobrimos que as cinco sessões foram capazes de reduzir significativamente os níveis de dependência e o número de cigarros consumidos durante a intervenção em todos os grupos avaliados nos momentos inicial-final. Nos grupos que realizaram a ETCC associada ao EFA independente da sequência em que o EFA foi aplicado, se antes, durante ou após a ETCC, os níveis de COex reduziram significativamente entre os momentos pré e pós-testes. O desejo pelo cigarro foi reduzido significativamente nos grupos os quais as técnicas foram empregadas em conjunto nas sequências 1º ETCC 2º EFA (G2) e EFA + ETCC G4.

Em nosso estudo optamos por realizar uma montagem bicefálica, onde o ânodo foi posicionado sobre a região do CPF direito (F4), com a intenção de aumentar a ativação dessa região e o cátodo posicionado na região Temporal esquerdo (T3), com a intenção de diminuir a ativação dessa região. Esta escolha demonstrou ser eficaz na redução do nível de dependência e no consumo de cigarro diário no grupo que realizou apenas a ETCC (G1), mas não foi capaz de reduzir os níveis de CO e o desejo pelo cigarro. Nossos achados estão de acordo com o estudo de BEHNAM et al., (2019) que avaliaram o efeito acumulado da ETCC comparado a uma intervenção farmacêutica em tabagistas e encontraram diferença nos níveis de dependência, mas não no COex.

A maioria dos estudos com a ETCC que verificaram seus efeitos no comportamento tabagista utilizaram montagens bifrontais (BOGGIO et al., 2009; FREGNI et al., 2008). No entanto, apesar dessa escolha evidenciar uma forte estimulação do CPF, elas não abrangem outras regiões que também são afetadas pelo vício do cigarro. A distribuição do campo elétrico gerado pela ETCC pode variar de acordo com o local dos eletrodos e o seu tamanho (MONDINO et al., 2018), um espaçamento maior entre os eletrodos resultam em menos desvios e mais corrente entrando no cérebro. Recentemente estudos que optaram por montagens utilizando o cátodo sobre o Córtex Temporal evidenciam que este tipo de estimulação atenua os comportamentos e o desejo de fumar (MENG et al., 2014; MONDINO et al., 2018). Estes achados sugerem que sobre o Córtex Temporal, a ETCC catódica é capaz de causar uma maior ativação em estruturas cerebrais mais profundas e que estão envolvidas diretamente na ação do vício do cigarro, como a ínsula (NAQVI et al., 2014 REGNER et al., 2019).

Em nosso estudo este modelo bicefálico com o cátodo sobre a região do Córtex Temporal não foi capaz de reduzir o desejo de fumar no grupo que realizou apenas a ETCC (G1), no entanto quando o EFA foi aplicado ao mesmo tempo que a ETCC (G4) ou após (G2), a diminuição foi significativa. Apoiados nos achados de KURTI (2014), que sugerem que o exercício de intensidade moderada diminui mais efetivamente o desejo de fumar do que o exercício de baixa intensidade ou a inatividade, acreditamos que o EFA realizado após ou ao mesmo tempo que a ETCC tenha sido capaz de suprimir os aumentos do desejo de fumar, isso não ocorreu na ausência do exercício G1 ou quando o exercício foi realizado antes da ETCC G3.

A maioria dos estudos que utilizam a ETCC ou o EFA empregam as medidas de nível de dependência e os níveis de CO apenas como critério de inclusão ou como forma de garantir a abstinência antes do início das intervenções (FALCONE et al., 2016; SMITS et al., 2016; ABRANTES et al., 2014). Entretanto, essas variáveis podem e devem ser utilizadas e avaliadas tanto como indicadores das mudanças no desejo de fumar como no comportamento tabagístico. Acreditamos que em nosso protocolo a ETCC quando associada ao EFA foi capaz de proporcionar alívio imediato dos impulsos de fumar durante a intervenção. Nossa argumentação é baseada sobre a ótica de que as duas técnicas têm similaridades notáveis, além de mecanismos convergentes e capacidade moduladora sobre as funções executivas. Por exemplo, seguindo a hipótese da catecolamina, uma sessão de intensidade moderada de EFA provoca uma quantidade ideal de liberação de catecolamina para aprimoramento cognitivo (STEINBERG; PIXA; FREGNI, 2019). Enquanto a ETCC pode modular as redes neurais frontais de maneira mais específica e focada ao estimular estruturas do CPF como o CPFDL (DASILVA et al., 2011).

Julgamos ainda que quando utilizamos essas técnicas associadas, independente do momento elas agem de forma sinérgica promovendo mudanças comportamentais, as quais estão ligadas as funções executivas. STEINBERG et al., (2019) relata que para ambas as técnicas, 20 minutos de aplicação foram especialmente úteis na inicialização de efeitos elevados e com aprimoramento das funções executivas e outras habilidades cognitivas.

Nenhum grupo obteve diferença significativa relacionada a motivação. A entrevista motivacional breve tem demonstrado ser uma variável de difícil comprovação de efetividade no tratamento de tabagistas (MELO et al., 2008). Fatores como tempo de intervenção e experiência em tentativas passadas de cessação podem ter influência direta nos resultados motivacionais. Estudos demonstraram que o status atual do estágio, a frequência e o nível de sucesso que o fumante experimenta ao percorrer os estágios se tornam importantes ao passo

que as consideramos como forma de aprendizado em direção ao sucesso da cessação (DICLEMENTE; SCHLUNDT; GEMMELL, 2004).

Em nossa investigação, todos os grupos obtiveram médias condizentes com o estágio de contemplação, mas vale atentar que nos grupos que realizaram as intervenções combinadas a média geral da escala, ficou mais próxima do estágio motivacional seguinte (ação) do que o estágio anterior (pré-contemplação). Talvez um acompanhamento mais longo possa demonstrar diferenças significativas positivas nesses grupos.

Um outro aspecto debatido é com relação aos efeitos da duração e quantidade de aplicações da ETCC, e da duração e intensidade do EFA sobre o desejo de fumar, optamos por utilizar cinco sessões de 20 minutos de ETCC e 40 minutos de intensidade moderada de EFA. Estudos relatam que os efeitos da ETCC sobre a neuroplasticidade sofre implicações pelo tempo e quantidade de aplicações, e podem ser indicados por marcadores de neuroplasticidade como o GLU (NITSCHKE et al., 2003), AC (KUO et al., 2007), DA (MONTE-SILVA et al., 2009), GABA (NITSCHKE et al., 2004), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (FRITSCH et al., 2010) e 5-HT (NITSCHKE et al., 2009). Da mesma forma sessões aguda de EFA são capazes de gerar alterações neurofisiológicas, com base em resultados atuais, sessões de exercício físico de intensidade moderada são capazes de induzir a síntese e liberação de diversas substâncias neuroquímicas como NA, adrenalina, dopamina, BDNF, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), lactato, fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e hormônios do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (HPA) por exemplo o cortisol (STEINBERG; PIXA; FREGNI, 2019).

Apesar da duração do EFA ainda não ser um consenso, estudos recentes que investigaram diferentes intensidade de exercício bem como sua relação com a ETCC descobriram que a prática em alta intensidade diminui a excitabilidade corticoespinhal e não contribui com os seus efeitos (SURUAGY et al., 2017; HENDY et al., 2019). Em contrapartida, a prática de exercício em intensidade moderada vem sendo apontada como mais adequada para auxiliar a cessação do tabagismo, devido à sua maior liberação de hormônios no organismo, o que o torna semelhante ao prazer que o cigarro proporciona aos fumantes (USSHER et al., 2014).

Nossos achados indicam que a utilização sinérgica da ETCC e EFA são eficientes na diminuição no desejo de fumar, contudo essa sinergia só ocorre quando o EFA é aplicado nas sequências: (1º ETCC 2º EFA) G2 ou (EFA + ETCC) G4, mas não quando utilizamos o EFA antes da ETCC (1º EFA 2º ETCC) G3. Com nossos achados, acreditamos que o EFA possui um perfil de ação capaz de potencializar e/ou propagar os efeitos da ETCC sobre a

excitabilidade cortical e dessa forma gerar mudanças na atividade cerebral relacionadas ao desejo de fumar, no entanto, o EFA realizado antes não foi capaz de propiciar um estado “ideal” para o recebimento da ETCC. Uma hipótese crescente chamada de “hipofrontalidade transitória induzida pelo exercício”, sugere que durante a prática do exercício aeróbico, ocorre uma diminuição na atividade de algumas regiões cerebrais como o CPF, as quais não seriam “essenciais” para a realização do exercício (DIETRICH, 2006). Essa hipótese justifica nosso achado, uma vez que possivelmente o EFA realizado antes da ETCC tenha divergido e influenciado negativamente seus efeitos sobre o desejo de fumar.

Embora os resultados sobre os efeitos positivos do EFA sobre os sintomas do tabagismo estejam sendo crescentes, os mecanismos pelos quais o EFA exerce seus efeitos ainda são pouco compreendidos. Um estudo de revisão (UNDERNER et al., 2016), apresentou diversas possibilidades pelas quais o EFA poderia estar promovendo os efeitos de diminuição no desejo de fumar como: atividade dopaminérgica aumentada no sistema límbico, aumento das catecolaminas e opioides endógenos, manutenção da pressão arterial, níveis de cortisol sanguíneo e alterações na atividade cerebral. Dessas suposições a que demonstra ser mais viável são as alterações na atividade cerebral ocasionadas pelo EFA.

Estudos que utilizaram ressonância magnética funcional para explorar os mecanismos da ação da AF sobre o desejo de fumar comparado a grupos controles relataram que os grupos que realizaram exercício apresentaram uma hipoativação em estruturas subcorticais e do circuito de motivação (JANSE VAN RENSBURG et al., 2012). O que está de acordo com nossos achados que sugerem que o EFA realizado após ou em conjunto com a ETCC possui um perfil de ação adequado para propagar ou potencializar os efeitos da ETCC sobre o desejo de fumar.

Além disso a técnica de estimulação cerebral utilizada neste estudo em conjunto com o EFA é específica e capaz de gerar mudanças na excitabilidade cortical, seja com o aumento (ânodo) ou diminuição (cátodo) da polaridade, e com isso gerando alterações na atividade cerebral das regiões as quais as correntes são aplicadas, o que aumenta as chances de alegar que a diminuição do desejo de fumar pela associação do EFA aconteça através dessas mudanças nas atividades cerebrais.

A interação entre a ETCC e o EFA relacionada à sequência das aplicações das sessões de EFA e/ou ETCC, isto é, se a ETCC é aplicada antes, durante ou após o EFA é um parâmetro chave para compreender como essas técnicas interagem, seja de maneira convergente ou divergente. Até o momento para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que identificou

os efeitos do EFA associado a ETCC relacionado ao momento de aplicação sobre o desejo de fumar em tabagistas.

Nosso trabalho sugere que o momento da aplicação do EFA apresenta uma disposição que pode afetar de forma direta os efeitos da ETCC sobre o desejo de fumar, nossos resultados indica o EFA como um provável potencializador, podendo ser uma via promissora tanto para maximizar os efeitos da ETCC, se realizado ao mesmo tempo, como também favorecer a propagação dos efeitos da ETCC se realizado antes, porém o EFA realizado antes, pode não ser capaz de “preparar” o cérebro para o recebimento da ETCC.

Uma teoria que nos ajuda a entender a importância do momento ideal da adição de uma técnica em condição de (pré-condicionamento) para a aplicação de uma segunda técnica (condicionante) é a teoria da metaplasticidade. Essencialmente, a metaplasticidade implica uma mudança no estado fisiológico ou bioquímico dos neurônios ou sinapses que altera sua capacidade de gerar plasticidade sináptica (ABRAHAM, 2008). Existem evidências emergentes de estudos motores, cognitivos e de visão de que a metaplasticidade provoca resultados mais robustos e até aumenta os efeitos de protocolos convencionais (HURLEY; MACHADO, 2017). O que está de acordo com os nossos achados, de modo que quando utilizamos apenas a ETCC como única técnica ela não foi capaz de promover a redução no desejo de fumar, contudo, quando adicionamos uma segunda técnica (EFA), a adição desta, foi capaz de gerar diminuição no desejo de fumar em dois dos três momentos testados.

O EFA e a ETCC tem provado ser excelentes exemplos de terapias não farmacológicas promissoras no tratamento da cessação, além de não apresentarem efeitos colaterais graves como os medicamentos, essas técnicas possuem um baixo custo de uso e são relativamente fáceis de aplicar.

Nosso estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Tanto a dispersão da faixa etária entre os sujeitos quanto o nível de aptidão física não foram considerados em nossa análise, então não podemos avaliar o quanto essas variáveis podem ter influência sobre os resultados. Não utilizamos nenhuma medida que pudesse confirmar de fato quais as possíveis vias pelas quais o EFA contribui de forma aditiva com a ETCC para as mudanças relacionadas ao desejo de fumar, como medidas de cortisol ou técnicas de neuroimagem para avaliar os parâmetros de atividade cerebral, com isso, podemos apenas especular sobre os possíveis mecanismos de ação que envolvem esse processo. Todavia, nosso trabalho abre precedentes para que as investigações dos efeitos da associação do EFA e a ETCC continuem, bem como a escolha da sequência de aplicação de uma intervenção sobre a outra

(antes, durante ou após) com a finalidade de maximizar seus efeitos sobre o combate a cessação do tabagismo.

## 8 CONCLUSÕES

Descobrimos que tanto a associação como o momento o qual essa interação entre o EFA e a ETCC ocorre, podem dispor de um provável mecanismo aditivo provindo dessas intervenções, apontando o EFA como um provável potencializador dos efeitos benéficos decorrentes da modulação sobre o desejo de fumar em tabagistas. Nossos resultados demonstraram que o EFA pode ser uma via promissora e contém um perfil de tendência de maximizar os efeitos da ETCC, se realizado ao mesmo tempo, como pode também favorecer a propagação dos efeitos da ETCC se realizado após. Por outro lado o EFA realizado antes, não apresentou um perfil capaz de “preparar” o cérebro para o recebimento da ETCC. Acreditamos ainda, que esses resultados apontem para um futuro promissor da combinação dessas intervenções como opção de tratamento para tabagistas na saúde pública.

## **9 PERSPECTIVAS**

Futuramente almeja-se realizar outros protocolos, que objetivem responder algumas questões levantadas neste estudo. Realizar uma distribuição de acordo com aptidão física, a faixa etária e o gênero dos sujeitos com intuito de tentar identificar se existe algum tipo de alteração específica relacionada a essas variáveis. Empregar o uso de monitores topográficos para acompanhar o comportamento tabagista fora do ambiente de pesquisa, isso pode auxiliar a análise dos resultados da intervenção aqui utilizada. E assim como é sugerido em outros estudos, avaliar diferentes intensidades e durações tanto no EFA quanto na ETCC, isso pode ajudar a entender melhor os mecanismos envolvidos na mudança do comportamento do vício.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, W. C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 5, p. 387–399, 2008.

ABRANTES, A. M. et al. A preliminary randomized controlled trial of a behavioral exercise intervention for smoking cessation. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 16, n. 8, p. 1094–1103, 2014.

AGBOADA, D. et al. Expanding the parameter space of anodal transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. **Scientific Reports**, v. 9 n. 1, p. 1-11, 2019.

ALGHAMDI, F. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on the number of smoked cigarettes in tobacco smokers. **Plos One**, v. 14, n. 2, 2019.

ALLEN, A. M. et al. Effect of brief exercise on urges to smoke in men and women smokers. **Addictive Behaviors**, v. 77, p. 33-34, 2018.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. 10<sup>th</sup>. Ed. Philadelphia PA: Wolters Kluwer Health, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM III**. 3. Ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.

ARAÚJO, C. A. A. **Prevalência do consumo de tabaco entre estudantes recém-ingressantes em uma universidade pública da região sudeste do brasil**. 2016. 55 f., Dissertação (Mestrado em Saúde e Nutrição) – Universidade de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016.

ARAÚJO, D. S. M. S. DE; ARAÚJO, C. G. S. DE. Aptidão física, saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 6, n. 5, p. 194–203, 2000.

AREM, H. et al. Leisure time physical activity and mortality. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 6, p. 959-967, 2015.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-V**. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BAKER, T. B. et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 315, n. 4, p. 371–379, 2016.

BALTIERI, D. A. et al. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 105, n. 1-2, p. 33-41, 2009.

BARBOZA, J. L. et al. An update on the pharmacotherapeutic interventions for smoking cessation. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n.11, p. 1483-1496, 2016.

BASSO, J. C. et al. Acute exercise improves prefrontal cortex but not hippocampal function in healthy adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 21, n. 10, p. 791–801, 2015.

BASSO, J. C.; SUZUKI, W. A. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical Pathways: a review. **Brain Plasticity**, v. 2, n. 2, p. 127–152, 2017.

BARTH, J. et al. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, n. CD006886, 2015.

BEARD, E. et al. New pharmacological agents to aid smoking cessation and tobacco harm reduction: what has been investigated, and what is in the pipeline? [S.l.] **CNS Drugs**, v. 30, n. 10, p. 951-983, 2016.

BEHNAM, S. G.; MOUSAVI, S. A.; EMAMIAN, M. H. The effects of transcranial direct current stimulation compared to standard bupropion for the treatment of tobacco dependence: a randomized sham-controlled trial. **European Psychiatry**, v. 60, p. 41–48, 2019.

BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O.; REDFEARN, J. 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. **The Journal of physiology**, v. 172, n. 3, p. 369-382, 1964.

BOGGIO, P. S. **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor**. 2006. 123 f. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

BOGGIO, P. S. et al. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. **Neuroscience Letters**, v. 463, n. 1, p. 82–86, 2009.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BOUCHARD, C. et al. **Exercise, fitness and health: a consensus of current knowledge**. 5. Ed. Champaign IL: Human Kinetics, 1990.

BOUCHARD, C.; BLAIR, S. N.; HASKELL, W. L. **Physical activity and health**. 2. Ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2012.

BRANGIONI, M. C. V. de S. **Efeitos da modulação do córtex pré-frontal através da estimulação transcraniana com corrente contínua no tratamento do tabagismo**. 2016. 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Cadernos da Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco: Dados e Números de Tabagismo, 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo> >. Acesso em: 14 Mar. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRELAND, A. et al. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1394, n. 1, p. 5-30, 2017.

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–1145, 2011.

BRUNONI, A. R. **Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.** 2012. 194 f., Tese (Doutor em Neurociências e Comportamento) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2012a.

BRUNONI, A. R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–195, 2012b.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSEN, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related reserch. **Public Health Reports**. v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985.

CAVALCANTE, R. B. S. da. **Plano de ação para prevenção e combate ao tabagismo na área de abrangência da equipe de saúde da família ingá no município de Junqueiro/AL.** 2016. 44 f. Monografia (Especialização em Estratégia Saúde da Família) – Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

CHAKRAVARTHY, M. V.; BOOTH, F. W. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 1, p. 3-10, 2004.

CHAN, J. S. Y. et al. Special issue—therapeutic benefits of physical activity for mood: a systematic review on the effects of exercise intensity, duration, and modality. **Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied**, v. 153, n. 1, p. 102–125, 2019.

CHEN, J.; CHEN P. The individualized smoking counselling for smoking cessation in COPD patients and general smokers. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 7, n. 3, p.716-720, 2014.

CHEN, W. et al. Health-related physical fitness and physical activity in elementar school students. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2018.

CINCIRIPINI, P. M. et al. Combined effects of venlafaxine, nicotine replacement, and brief counseling on smoking cessation. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 13, n. 4, p.282-292, 2005.

- CONKLIN, C. A. et al. Exercise attenuates negative effects of abstinence during 72 h of smoking deprivation. **Experimental and Clinical Psychopharmacol.** v. 25, n. 4, p. 265–272, 2017.
- CRUNELLE, C. L. et al. The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 2, p. 69–79, 2010.
- DANI, J. A.; HEINEMANN, S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. **Neuron**, v. 16, n. 5, p. 905–908, 1996.
- DANIEL, J. et al. Acute effects of a short bout of moderate versus light intensity exercise versus inactivity on tobacco withdrawal symptoms in sedentary smokers. **Psychopharmacology**, v. 174, n. 3, p. 320–326, 2004.
- DANIEL, J. Z.; CROPLEY, M.; FIFE-SCHAW, C. The effect of exercise in reducing desire to smoke and cigarette withdrawal symptoms is not caused by distraction. **Addiction**, v. 101, n. 8, p. 1187–1192, 2006.
- DANIEL, J. Z.; CROPLEY, M.; FIFE-SCHAW, C. Acute exercise effects on smoking withdrawal symptoms and desire to smoke are not related to expectation. **Psychopharmacology**, v. 195, n. 1, p. 125–129, 2007.
- DANTAS, D. R. G. et al. Tratamento do tabagismo no Brasil, com bupropiona ou vareniclina: uma revisão sistemática. **Revista Saúde & Ciência**. v. 5, n. 1, p. 61-75, 2016.
- DASILVA, A. F. et al. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. **Journal of Visualized Experiments**, n. 51, 2011.
- DE JESUS, S.; PRAPAVESSIS, H. Affect and cortisol mechanisms through which acute exercise attenuates cigarette cravings during a temporary quit attempt. **Addictive Behaviors**, v. 80, p. 82–88, 2018.
- DICLEMENTE, C. C.; SCHLUNDT, D.; GEMMELL, L. Readiness and stages of change in addiction treatment. **American Journal on Addictions**, v. 13, n. 2, p. 103–119, 2004.
- DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. **Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica à prática clínica**. São Paulo: Artmed; 2011.

DIETRICH, A. Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. **Psychiatry Research**, v. 145, n. 1, p. 79-83, 2006.

FAGERSTROM, K. O.; HEATHERTON, T. F.; KOZLOWSKI, L. T. Nicotine addiction and its assessment. **Ear Nose Throat Journal**, v. 69, n. 11, p. 763-765, 1990.

FALCONE, M. et al. Transcranial direct current brain stimulation increases ability to resist smoking. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 191–196, 2016.

FECTEAU, S. et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 140, p. 78–84, 2014.

FLAUDIAS, V. et al. Executive functions in tobacco dependence: importance of inhibitory capacities. **Plos One**, v. 11, n. 3, p. 1–12, 2016.

FOERSTER, A. S. **Estimulação transcraniana por corrente contínua associada à prática mental: efeitos dependentes dos parâmetros da estimulação sobre o aprendizado motor de indivíduos saudáveis**. 2013. 126 f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia), Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

FOULDS, H. J. A. et al. Exercise volume and intensity: a dose–response relationship with health benefits. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 8, p. 1563–1571, 2014.

FRANKLIN, T. R. et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminar double-blind placebo-controlled smoking reduction study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 103, n. 1-2, p.30-36, 2009.

FRASER, P. E.; ROSEN, A. C. Transcranial direct current stimulation and behavioral models of smoking addiction. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, p. 1–6, 2012.

FREGNI, F. et al. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 32-40, 2008.

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

GABRIEL, K.; POZZOBON, A. Efeito da atividade física na depressão e na qualidade de vida de idosos. **Cinergis**, v. 14, n. 2, p. 134-137, 2013.

GOLDSTEIN, R. Z.; VOLKOW, N. D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 10, p. 1642–1652, 2002.

GOLDSTEIN R. Z., V. N. Prefrontal cortex, addiction. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 11, p. 652–669, 2011.

GOODCHILD, M.; NARGIS, N.; D’ESPAIGNET, E. T. Global economic cost of smoking-attributable diseases. **Tobacco Control**, v. 27, n. 1, p. 58–64, 2018.

GRANDJEAN DA COSTA, K. et al. Drug abusers have impaired cerebral oxygenation and cognition during exercise. **Plos One**, v. 12, n. 11, p. 1–15, 2017.

HAJEK, P.; McROBBIE, H.; MYERS, K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. **Thorax**, v. 68, n. 11, p. 1037-1042, 2013.

HARTMANN-BOYCE, J. et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. CD000146, 2018.

HEATHERTON, T. F. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. **British Journal Addict.** v. 86, n. 9 p. 1119-1127, 1991.

HENDERSON, B. J.; LESTER, H. A. Inside-out neuropharmacology of nicotinic drugs. **Neuropharmacology**, v.96, p.178-193, 2015.

HENDY, A. High intensity aerobic exercise does not prime the brain for anodal transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 4, p. 1086-1088, 2019.

HENNINGFIELD, J. E.; KEENAN, R. M. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 61, n. 5, p. 743–750, 1993.

HENNINGFIELD, J. E. et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 55, n. 5, p. 281–299, 2005.

HILLS, A. P.; STREET, S. J.; BYRNE, N. M. Physical activity and health: “what is old is new again”. **Advances in Food and Nutrition Research**. [S.l.], Elsevier Inc., v. 75, p. 77-95, 2015.

HOPKINS, M. E. et al. Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. **Neuroscience**, v. 215, p. 59–68, 2012.

HSS. **The health consequences of smoking: 50 years of progress**. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and Health, 2014.

HUANG, Y. et al. Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. **eLife**, v. 6, p. 1-26, 2017.

HUGHES, J.; STEAD, L.; LANCASTER, T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 7, n.4, p. 491-499, 2005.

HUGHES, J. R.; KLEMPERER, E. M.; PEASLEY-MIKLUS, C. Possible new symptoms of tobacco withdrawal II: anhedonia-a systematic review. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 22, n. 1, p. 11–17, 2020.

HUPIN, D. et al. Even a low-dose of moderate-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged  $\geq 60$  years: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 49, n. 19, p.1262-1267, 2015.

HURLEY, R.; MACHADO, L. Using tDCS priming to improve brain function: can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 83, p. 155–159, 2017.

INCA. **Tabagismo um grave problema de saúde pública**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional de Câncer, 2007.

JANSE VAN RENSBURG, K. et al. The effects of exercise on cigarette cravings and brain activation in response to smoking-related images. **Psychopharmacology**, v. 221, n. 4, p. 659–666, 2012.

JHA P. The hazards of smoking and the benefits of cessation: a critical summation of the epidemiological evidence in high-income countries. **eLife**, v.9, n. e49979, p. 1-46, 2020.

JORDAN, C. J.; XI, Z-X. Discovery and development of varenicline for smoking cessation. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 13, n.7, p. 671-683, 2018.

KALIVAS, P. W.; VOLKOW, N. D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 8, p. 1403–1413, 2005.

KANG, N.; KIM, R. K.; KIM, H. J. Effects of transcranial direct current stimulation on symptoms of nicotine dependence: a systematic review and meta-analysis. **Addictive Behaviors**, v. 96, p. 133–139, 2019.

KING D. P. et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n.3, p.641-650, 2012.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 217–238, 2010.

KUO, M. F. et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 52, p. 14442–14447, 2007.

KURTI, A. N.; DALLERY, J. Effects of exercise on craving and cigarette smoking in the human laboratory. **Addictive Behaviors**, v. 39, n. 6, p. 1131–1137, 2014.

LANCASTER, T.; STEAD, L. F. Self-help interventions for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. CD001118, 2005.

LANCASTER, T.; STEAD, L. F. Individual behavioural counselling for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Reviews** v. 3 n. CD001292, 2017.

LAVIE, C. J. et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. **Circulation Research**, v. 154, n. 5, p. 799-815, 2019.

LAWN, W. et al. The acute effects of a dopamine d3 receptor preferring agonist on motivation for cigarettes in dependent and occasional cigarette smokers. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 20, n. 7, p. 800–809, 2018.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56–92, 2017.

LINDSON-HAWLEY, N.; THOMPSON, T. P.; BEGH, R. Motivational interviewing for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.2 n. CD006936, 2015.

LONGANEZI, V. **Efetividade do programa de tratamento do tabagismo oferecido pelo SUS no estado de São Paulo**. 2016. 100 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva da Coordenadoria de Recursos Humanos da Secretaria Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2016.

LOPES, A. L. M. **Aspectos teóricos e práticos envolvidos na elaboração da matriz avaliativa de um serviço de tratamento do tabagismo**. 2014. 284 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

LOPRINZI, P. D.; WOLFE, C. D.; WALKER, J. F. Exercise facilitates smoking cessation indirectly via improvements in smoking-specific self-efficacy: prospective cohort study. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 63-66, 2015.

LUPI, M. et al. Transcranial direct current stimulation in substance use disorders: a systematic review of scientific literature. **Journal of ECT**, v. 33, n. 3, p. 203–209, 2017.

MALTA, D. C. et al. Tendência de fumantes população brasileira segundo a pesquisa nacional de amostra de domicílios 2008 e a pesquisa nacional de saúde 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.18, n. 2, p. 45-56, 2015.

MARLEY, J. et al. The Be Our Ally Beat Smoking (BOABS) study, a randomised controlled trial of an intensive smoking cessation intervention in a remote aboriginal Australian health care setting. **BMC Public Health**, v. 14, n.32, p. 1-10, 2014.

MARSHALL, H. M. et al. Brief tailored smoking cessation counseling in a lung cancer screening population is feasible: a pilot randomized controlled trial. **Nicotine & Tobacco Research**, v.18, n. 7, p.1665-1669, 2016.

MAZONI, C. G. et al. A eficácia das intervenções farmacológicas e psicossociais para o tratamento do tabagismo: revisão da literatura. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 13, n. 2, p. 133–140, 2008.

McROBBIE, H. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, n. CD010216, 2014.

MELO, W. V.; OLIVEIRA, M. S.; FERREIRA, E. A. Estágios motivacionais, sintomas de ansiedade e de depressão no tratamento do tabagismo. **Interação em Psicologia**, v. 10, n. 1, p. 91-99, 2006.

MELO, W. V. et al. A entrevista motivacional em tabagistas: uma revisão teórica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1 Supl., p. 1-12, 2008.

MENG, Z. et al. Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. **Journal of Psychiatric Research**, v. 54, n. 1, p. 19–25, 2014.

MILLER, K. R. et al. The health benefits of exercise and physical activity. **Current Nutrition Reports**, v. 5, n. 3, p. 204-212, 2016.

MIKKELSEN, K. et al. Exercise and mental health. **Maturitas**, v. 106, p. 48–56, 2017.

MONDINO, M. et al. Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018.

MONTENEGRO, R. A. et al. Estimulação transcraniana por corrente contínua: da aplicação clínica ao desempenho físico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 4, p. 27–37, 2013.

MONTE-SILVA, K. et al. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 19, p. 6124–6131, 2009.

MORRIS, J. N. et al. Coronary heart disease and physical activity at work. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5111, P.1485-1496, 1953.

MOURA, T. C. S. **Tabagismo e gestação: sobre a responsabilização civil da gestante**. 2017. 147 f. Dissertação (Mestrado em Direito) - Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2017.

MURPHY, M.F.G. et al., Bromocriptine use is associated with decreased smoking rates. **Addiction Biology**, v. 7, n. 3, p. 325-328, 2002.

NAHAS, M. V.; GARCIA, L. M. T. Um pouco de história, desenvolvimentos recentes e perspectivas para a pesquisa em atividade física e saúde no Brasil. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 24, n. 1, p. 135–148, 2010.

NAHAS, M. V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**. 6. Ed. Londrina: Midiograf, 2013.

NAQVI, N. H. et al. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1316, n. 1, p. 53–70, 2014.

NAVIA, P. P. **Terapia cognitivo-comportamental aplicada no programa antitabagismo – revisão bibliográfica**. 2016. 71 f., Monografia (Especialista em Terapia Cognitivo-Comportamental) – Centro de Estudos em Terapia Cognitivo-Comportamental, São Paulo, 2016.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633-639, 2000.

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

NITSCHKE, M. A. et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. **European Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 2720–2726, 2004.

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

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

NUNES, S. O. V.; CASTRO, M. R. P. **Tabagismo: abordagem, prevenção e tratamento**. Londrina: EDUEL, 2011.

OKANO, A. H. et al. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 27, n. 2, p. 315-332, 2013.

OLIVEIRA, M. S. et al. Evidências de validade da University of Rhode Island Change Assessment, (URICA) para dependentes de tabaco. **Revista de Ciências Médicas**, v. 23, n. 1, p. 5-14, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde-décima revisão**. 8. ed. São Paulo: Edusp, 2008.

PAFFENBARGER, R. S.; BLAIR, S. N.; LEE, I. M. A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 5, p. 1184–1192, 2001.

PATRA, D. P. et al. Roberts Bartholow: the progenitor of human cortical stimulation and his contentious experimente. **Neurosurgical Focus**, v. 47, n. 3, p. 1-7, 2019.

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

PIASECKI, T. M. Relapse to smoking. **Clinical Psychology Review**, v. 26, n. 2, p. 196–215, 2006.

PICCIOTTO, M. R. et al. Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. **Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 5, p. 451–465, 2000.

PICCOLINO, M. Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. **Brain Research Bulletin**, v. 46, n. 5, p. 381–407, 1998.

POMERLEAU, O. F. et al. The effects of acute exercise on subsequent cigarette smoking. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 10 n. 2, p. 117-127, 1987.

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

PORTES, L. H.; MACHADO, C. V.; TURCI, S. R. B. Trajetória da política de controle do tabaco no Brasil de 1986 a 2016. **Caderno de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 1-20, 2018.

POWELL, K. E.; PALUCH, A. E.; BLAIR, S. N. Physical activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? **Annual Review of Public Health**, v. 32, n. 1, p. 349–365, 2011.

PRESMAN, S.; CARNEIRO, E.; GIGLIOTTI, A. Tratamentos não-farmacológicos para o tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 32, n. 5, p. 267–275, 2005.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**, v. 9, n. 10, p. 2257-2260, 1998.

PRIORI, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 589–595, 2003.

PROCHASKA, J. O.; DICLEMENTE, C. C.; NORCROSS, J. C. In search of how people change: applications to addictive behaviors. **Journal of Addictions Nursing**, v. 5, n. 1, p. 2–16, 1993.

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 28, n. 1, p. 166-185, 1965.

RAY, R.; SCHNOLL, R. A.; LERMAN, C. Nicotine dependence: biology, behavior, and treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 60, n. 1, p. 247–260, 2009.

REGNER, M. F. et al. The insula in nicotine use disorder: functional neuroimaging and implications for neuromodulation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 103, p. 414–424, 2019.

REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 845–880, 2008.

REITSMA, M. B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the global burden of disease study 2015. **The Lancet**, v. 389, n. 10082, p. 1885–1906, 2017.

ROBERTS, V. et al. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect, and smoking behaviour: systematic review update and meta-analysis. **Psychopharmacology**, v. 222, n. 1, p. 1–15, 2012.

ROZISKY, J. R. et al. Transcranial direct current stimulation and neuroplasticity. In: ROGERS, L. (Ed.). **Transcranial direct current stimulation (tDCS): emergency used, safety and neurobiological effects**. New York NY: Nova Science Publisher Inc, 2016.

RUSSO, A. C.; AZEVEDO, R. C. S. de. Fatores motivacionais que contribuem para a busca de tratamento ambulatorial para a cessação do tabagismo em um hospital geral universitário. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 603-611, 2010.

SAMPEDRO-PIQUERO, P.; SANTIN, L. J.; CASTILLA-ORTEGA, E. Aberrant brain neuroplasticity and function in drug addiction: a focus on learning-related brain regions. In: PALERMO, S.; MORESE, R. (Ed.). **Behavioral Neuroscience**. London: IntechOpen, 2019.

SANTOS, C. P. **Eficácia do exercício aeróbio associado à terapia cognitivo comportamental na cessação do tabagismo: uma revisão sistemática e um ensaio clínico randomizado**. 2018. 68 f., Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, 2018.

SARMIENTO, C. I.; SAN-JUAN, D.; PRASATH, V. B. S. Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers [Letter to the Editor]. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 15, p. 1-3, 2016.

SCHESTATSKY, P. Introdução e histórico da neuromodulação não invasiva. In: BRUNONI, A. R. (Ed.). **Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SEYMOUR, V. The human-nature relationship and its impact on health: a critical review. **Frontiers in Public Health**, v.18, n. 4, p. 1-12, 2016.

SHEARER, J. Psychosocial approaches to psychostimulant dependence: a systematic review. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 32, n. 1, p. 41–52, 2007.

SILVA, L. C. C. et al. Programa de tratamento do tabagismo. In: SILVA, L. C. C. (Ed.). **Tabagismo: Doença que tem tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

SILVERSTONE, P. H.; DADASHOVA, R. Atomoxetine treatment for nicotine withdrawal: a pilot double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study in adult smokers. **Annals of General Psychiatry**, v. 11, n. 6, p. 1-11, 2012.

SINHA S.; SHAH A. Pharmacotherapy of tobacco use disorder. **American Journal Psychiatry Residents' Journal**, v. 11, n. 9, p. 8-12, 2016.

SMITS, J. A. J. et al. The efficacy of vigorous-intensity exercise as an aid to smoking cessation in adults with high anxiety sensitivity. **Psychosomatic Medicine**, v. 78, n. 3, p. 354-364, 2016.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of transcranial direct current stimulation. **The Journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. 144-152, 2018.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2014.

STEINBERG, F.; PIXA, N. H.; FREGNI, F. A review of acute aerobic exercise and transcranial direct current stimulation effects on cognitive functions and their potential synergies. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 12, p. 1–21, 2019.

SURUAGY, I. et al. Intensity-dependent effects of cycling exercise on corticospinal excitability in healthy humans: a pilot study. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 23, n. 2, 2017.

TAYLOR, A. H.; KATOMERI, M.; USSHER, M. Acute effects of self-paced walking on urges to smoke during temporary smoking abstinence. **Psychopharmacology**, v. 181, n. 1, p. 1–7, 2005.

TAYLOR, A.; KATOMERI, M. Walking reduces cue-elicited cigarette cravings and withdrawal symptoms, and delays ad libitum smoking. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 9, n. 11, p. 1183–1190, 2007.

TIFFANY, S. T.; DROBES, D. J. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. **British Journal Addict**, v. 86, n. 11, p. 1467-1476, 1991.

TOSCANO, J. J. O. **Qualidade de vida também é atividade física**. Maceió: EDUFAL, 2013.

TOSCANO, J. J. O. Exortações do filósofo Sócrates sobre a influência do exercício físico na saúde. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v.4, n. 3, p. 75-77, 1999.

TRUONG, D. Q.; BIKSON, M. Physics of transcranial direct current stimulation devices and their history. **Journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. 137–143, 2018.

TUAN, E. W. et al. AT-1001 is a partial agonist with high affinity and selectivity at human and rat  $\alpha 3\beta 4$  nicotinic cholinergic receptors. **Molecular Pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 640-649, 2015.

TURSKI, C. A. et al. Extended multiple-field high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v.35, n. 6, p. 631-642, 2017.

UNDERNER, M. et al. Effets de l'activité physique sur le syndrome de sevrage et le craving à l'arrêt du tabac. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 33, n. 6, p. 431–443, 2016.

USSHER, M. H.; TAYLOR, A. H.; FAULKNER, G. E. Exercise interventions for smoking cessation. **Cochrane Database of Systematic Review**, v. 8, n. CD002295, 2014.

VOLKOW, N. D.; KOOB, G. F.; MCLELLAN, A. T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 4, p. 363–371, 2016.

WADGAVE, U.; NAGESH, L. Nicotine replacement therapy: na overview. **International Journal of Health Sciences**, v. 10, n. 3, p. 425-435, 2016.

WARBURTON, D. E. R.; BREDIN, S. S. D. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 4, p. 495-504, 2016.

WARBURTON, D. E. R.; BREDIN, S. S. D. Health benefits of physical activity and health: a systematic review of current systemic reviews. **Current Opinion in Cardiology**, v. 32, n. 5, p. 541-556, 2017.

WEXLER, A. Recurrent themes in the history of the home use of electrical stimulation: transcranial direct current stimulation (tDCS) and medical battery (1870-1920). **Brain Stimulation**, v.10, n. 2, p.187-195, 2017.

WILLIAMS, D. M. et al. Acute effects of moderate intensity aerobic exercise on affective withdrawal symptoms and cravings among women smokers. **Addictive Behaviors**, v. 36, n. 8, p. 894–897, 2011.

WHO. **Framework convention on tobacco control**. Geneva: World Health Organization, 2005.

WHO. **MPOWER**: a policy package to reverse the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization, 2008.

WHO. **Global health risks**: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009.

WHO. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2019**. Geneva: World Health Organization, 2019a.

WHO. **Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025**, 2. Ed. Geneva: World Health Organization; 2019b.

WOLF, M. E.; FERRARIO, C. R. AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 2, p.185-211, 2010.

XU, J. et al. Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. **Frontiers in Psychiatry**, v. 4, n. 112, p. 1–8, 2013.

YOONG, S. L. et al. **WHO tobacco knowledge summaries**: tobacco and postsurgical outcomes. Geneva: World Health Organization, 2020.

ZAEHLE, T. et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. **BMC Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 1–11, 2011.

ZAGO, S. et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. **Neuroscientist**, v. 14, n. 5, p. 521–528, 2008.

ZHAO, H. et al. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. 685, p. 1-17, 2017.

ZHENG, X.; ALSOP, D. C.; SCHLAUG, G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. **NeuroImage**, v. 58, n. 1, p. 26–33, 2011.

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



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

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa ***Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o craving no córtex pré-frontal antes, durante e após exercício físico em tabagistas***, dos pesquisadores *Lucas Chagas Silva, Giselda Alcântara da Silva e Adriana Ximenes da Silva*. A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

- Que o estudo se destina a investigar os efeitos da associação do exercício físico aeróbio (EFA) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em diferentes momentos sobre o craving em tabagistas.
- Que a importância deste estudo é a de poder verificar os pressupostos relacionados ao campo das ciências da saúde e poder relacioná-los com a atuação na saúde humana.
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Identificar o melhor momento para aplicação da associação da atividade física aeróbia e estimulação transcraniana por corrente contínua entre os diferentes tempos (antes, durante ou após), sobre o craving de tabagistas.
- Que a coleta de dados começará em Dezembro/2018 e terminará em Junho/2019
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: Primeiramente a instituição será informada pelos pesquisadores da intenção do estudo, com a permissão da mesma, todos os sujeitos que se encontram em fila de espera para atendimento nos centros de cessação de tabagismo serão contatados para serem convidados a participar do estudo, sendo agendado um período para aplicação dos instrumentos utilizados na pesquisa.
- Que a sua participação será nas seguintes etapas: Respondendo dois questionários em momentos distintos, na realização de atividade física aeróbia e estimulação transcraniana por corrente contínua e eletroencefalograma.
- Que os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são: Desconforto ou constrangimento em responder alguma questão solicitada na entrevista, algum tipo de ansiedade por responder a perguntas pessoais e/ou desconforto muscularto-articular por estar sentado respondendo aos questionários, mas

serão possibilitados meios adequados de abordar as questões, minimizando assim tais ocorrências.

Que os possíveis riscos a sua saúde física e mental são: durante a intervenção da estimulação transcraniana por corrente contínua, pode existir a possibilidade de os sujeitos experimentarem sensações de formigamentos ou coceira, para contornar essa situação serão informados aos participantes que as sensações são momentâneas e que não irão trazer prejuízos posteriores. Com relação a atividade física aeróbia será realizada em intensidade moderada, podendo causar fadiga momentânea e/ou algum desconforto musculo-articular, para contornar essa situação os sujeitos estarão sendo acompanhados durante todo o tempo do exercício e terão orientação de um profissional da área podendo ainda cessar o exercício a qualquer momento.

- Que os benefícios esperados com a sua participação no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são: melhores esclarecimentos sobre o impacto de uma terapia que associa atividade física e estimulação cerebral bem como possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, outros usuários possam se beneficiar dessa terapia.

- Que você poderá contar com a seguinte assistência: Laboratório de Eletrofisiologia e Metabolismo Cerebral da UFAL, sendo responsável(is) por ela: Profa. Dra. Adriana Ximenes da Silva (3214-1127).

- Que você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

- Que a qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, que poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

- Que as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto para a equipe de pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto após a sua autorização.

- Que o estudo não acarretará em nenhuma despesa para você.

- Que você será indenizado(a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal).

- Que você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Eu .....,  
tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

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

Instituição: Universidade Federal de Alagoas - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Endereço: Campus A.C. Simões, Tabuleiro dos Martins

Complemento: ICBS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Cidade/CEP: Maceió, CEP: 57073-970

Telefone: (82) 3214-1127

Ponto de referência: Próximo à FAMED

**Contato de urgência:** Sr(a). Profa. Dr. Adriana Ximenes da Silva

Endereço: Campus A.C. Simões, Tabuleiro dos Martins

Complemento: ICBS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Cidade/CEP: Maceió, CEP: 57073-970

Telefone: (82) 99111-8060

Ponto de referência: Próximo à FAMED

**ATENÇÃO:** O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C.

Simões, Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, 03 de Agosto de 2018.

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas	<p style="text-align: center;">Lucas Chagas Silva (Rubricar as demais páginas)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Giselma Alcântara da Silva (Rubricar as demais páginas)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Adriana Ximenes da Silva (Rubricar as demais páginas)</p>

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (CEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 3.082.510

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1119613.pdf	18/11/2018 16:55:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/11/2018 16:54:09	Lucas Chagas Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	18/11/2018 16:52:18	Lucas Chagas Silva	Aceito
Outros	Declaracao_de_isencao_de_conflito_de_interesse.pdf	18/11/2018 16:51:29	Lucas Chagas Silva	Aceito
Outros	Critérios_de_interrupcao_da_pesquisa.pdf	18/11/2018 16:50:44	Lucas Chagas Silva	Aceito
Outros	Termo_de_orientacao.pdf	18/11/2018 16:50:04	Lucas Chagas Silva	Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	18/11/2018 16:48:24	Lucas Chagas Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores.pdf	15/09/2018 13:52:40	Lucas Chagas Silva	Aceito
Outros	Autorizacao.jpg	27/08/2018 18:21:33	Lucas Chagas Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	19/06/2018 12:46:29	Lucas Chagas Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MACEIO, 13 de Dezembro de 2018

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Luciana Santana**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900  
UF: AL Município: MACEIO  
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

## ANEXO C - AVALIAÇÃO DO DESEJO DE FUMAR

### Questionnaire of Smoking Urges Brief-QSU-B - Versão Brasil

Indique o quanto você concorda com ou discorda das afirmações a seguir, marcando apenas um dos números entre **Discordo totalmente** e **Concordo totalmente**. Quanto mais perto estiver sua marca de um dos lados, mais você estará concordando ou discordando. Queremos saber o que você está pensando e sentindo agora, enquanto preenche o questionário.

1. Desejo fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

2. Nada seria melhor do que fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

3. Se fosse possível, eu provavelmente fumaria agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

4. Eu controlaria melhor as coisas, neste momento, se eu pudesse fumar.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

5. Tudo o que eu quero agora é fumar um cigarro.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

6. Eu tenho necessidade de um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

7. Fumar um cigarro seria gostoso nesse momento.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

8. Eu faria praticamente qualquer coisa por um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

9. Fumar me faria ficar menos deprimido.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

10. Eu vou fumar assim que for possível.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7

## ANEXO D - AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO MOTIVACIONAL

University of Rhode Island Change Assessment - URICA

Este questionário servirá para nos ajudar a melhorar este serviço. Cada frase descreve como uma pessoa pode se sentir quando começa um tratamento ou aborda um problema na sua vida. Por favor indique o quanto você concorda ou discorda de cada frase. Em cada caso, faça uma escolha em termos do que **você está sentindo agora, e não o que você sentiu no passado ou gostaria de sentir**.

Para todas as frases que se referem ao seu problema, pense no seu **consumo de cigarro**. E aqui, refere-se a este local ou programa de tratamento.

Existem 5 respostas possíveis para cada um dos itens do questionário. Indique a resposta que melhor descreve sua opinião:

**1-Discorda muito    2-Discorda    3-Indeciso    4- Concorda    5-Concorda muito**

	Discorda Totalmente	Discorda	Indeciso	Concorda	Concorda Totalmente
1- No meu ponto de vista, eu não tenho nenhum problema que precisa de mudança.	1	2	3	4	5
2-Eu acho que posso estar pronto para alguma melhora pessoal.	1	2	3	4	5
3- Eu estou fazendo algo sobre meus problemas que estão me incomodando.	1	2	3	4	5
4-Vale a pena trabalhar o meu problema .	1	2	3	4	5
5- Não sou eu quem tem o problema. Não faz muito sentido para mim estar aqui.	1	2	3	4	5
6- Você está preocupado em voltar a ter o problema que você pensou que já tinha resolvido? ( ) <b>Não</b> - Coloque a resposta Discordo Muito – Vá para Q7 ( ) <b>Sim</b> Por isso estou aqui, para buscar ajuda.	1	2	3	4	5
7-Eu estou finalmente tomando providências para resolver meu problema .	1	2	3	4	5
8-Eu tenho pensado que posso querer mudar alguma coisa sobre eu mesmo	1	2	3	4	5
9-Você tem tido sucesso em resolver seu problema? ( ) <b>Não</b> - Coloque a resposta Discordo Muito – Vá para Q10 ( ) <b>Sim</b> - Mas não tenho certeza que eu posso manter este esforço sozinho?	1	2	3	4	5
10- Às vezes meu problema é difícil, mas estou tentando resolve-lo.	1	2	3	4	5
11-Estar aqui é uma perda de tempo para mim, porque o problema não tem nada a ver comigo.	1	2	3	4	5
12-Eu espero que este lugar venha ajudar a me entender.	1	2	3	4	5
13-Eu suponho ter defeitos, mas não há nada que eu realmente precise mudar.	1	2	3	4	5
14-Eu realmente estou me esforçando muito para mudar.	1	2	3	4	5

15-Eu tenho um problema e realmente acho que deveria tentar resolvê-lo.	1	2	3	4	5
16-Você conseguiu mudar algo em relação ao seu problema? ( ) <b>Não</b> - Coloque a resposta Discordo Muito – Vá para Q17 ( ) <b>Sim</b> – Mas não estou conseguindo dar continuidade como eu esperava ao que já tinha mudado e, estou aqui para prevenir uma recaída.	1	2	3	4	5
17-Mesmo que nem sempre eu tenha sucesso com a mudança, pelo menos estou me esforçando para resolver meu problema.	1	2	3	4	5
18-Eu pensei que uma vez resolvido o problema, estaria livre dele. Mas algumas vezes eu ainda percebo que estou lutando com ele.	1	2	3	4	5
19-Eu espero ter mais idéias de como resolver meu problema.	1	2	3	4	5
20- Você começou a tentar resolver seu problema? ( ) <b>Não</b> - Coloque a resposta Discordo Muito – Vá para Q21 ( ) <b>Sim</b> – Mas gostaria de receber ajuda.	1	2	3	4	5
21- Talvez este lugar possa me ajudar.	1	2	3	4	5
22- Você fez alguma mudança em relação ao seu problema? ( ) <b>Não</b> - Coloque a resposta Discordo Muito – Vá para Q23 ( ) <b>Sim</b> - Mas eu posso precisar de um estímulo agora para ajudar a manter as mudanças que já fiz.	1	2	3	4	5
23- É possível que eu seja parte do problema, mas não acho que eu sou.	1	2	3	4	5
24- Eu espero que alguém aqui possa me dar boas orientações	1	2	3	4	5
25- Qualquer um pode falar sobre mudanças, mas eu estou realmente fazendo alguma coisa sobre isso.	1	2	3	4	5
26- Toda essa conversa sobre psicologia é chata. Por que as pessoas não podem simplesmente esquecer seus problemas ?	1	2	3	4	5
27- Eu estou aqui para prevenir uma recaída.	1	2	3	4	5
28- É frustrante, mas eu acho que posso estar tendo uma recaída .	1	2	3	4	5
29- Eu tenho preocupações como todo mundo. Por que perder tempo pensando nelas ?	1	2	3	4	5
30- Eu estou tentando ativamente resolver meu problema.	1	2	3	4	5
31- Eu preferiria conviver com meus defeitos do que tentar mudá-los.	1	2	3	4	5
32- Depois de tudo que eu fiz para mudar meu problema, `as vezes ele volta a me perseguir.	1	2	3	4	5

## ANEXO E - AVALIAÇÃO DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

### Teste de Fagerström

1. Quanto tempo depois de acordar você fuma?

Após 60 minutos ( )

Entre 31 e 60 minutos ( )

Entre 6 e 31 minutos ( )

Nos primeiros 5 minutos ( )

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, shopping, cinema, etc?

Sim ( )

Não ( )

3. Qual cigarro do dia você tem mais dificuldade em deixar?

O primeiro do dia ( )

Outros ( )

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de 10 cigarros ( )

Entre 11 e 20 cigarros ( )

Entre 21 e 30 cigarros ( )

Mais de 30 cigarros ( )

5. Você fuma com mais frequência pela manhã?

Sim ( )

Não ( )

6. Você fuma mesmo estando doente ao ponto de ficar acamado a maior parte do dia?

Sim ( )

Não ( )