

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

**Maria de Cassia Gomes Souza Macedo**

**A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de diferentes  
Intensidades com e sem Batidas Binaurais de 40 Hz altera a Hemodinâmica do  
Córtex Pré-Frontal? Um Ensaio Controlado Randomizado**

Governador Valadares

2024

**Maria de Cassia Gomes Souza Macedo**

**A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de diferentes  
Intensidades com e sem Batidas Binaurais de 40 Hz altera a Hemodinâmica do  
Córtex Pré-Frontal? Um Ensaio Controlado Randomizado**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde, área de concentração Biociências.

Orientador(a): Prof. Dr. Alexandre Wesley Carvalho Barbosa

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Macedo, Maria de Cassia Gomes Souza.

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de diferentes Intensidades com e sem Batidas Binaurais de 40 Hz altera a Hemodinâmica do Córtex Pré-Frontal? Um Ensaio Controlado Randomizado / Maria de Cassia Gomes Souza Macedo. -- 2024.  
68 p.

Orientador: Alexandre Wesley Carvalho Barbosa

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2024.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua . 2. Batidas Binaurais . 3. Hemodinâmica Cerebral. I. Barbosa, Alexandre Wesley Carvalho , orient. II. Título.

**Maria de Cássia Gomes Souza Macedo**

***A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de diferentes Intensidades com e sem Batidas Binaurais de 40 Hz altera a Hemodinâmica do Córtex Pré-Frontal? Um Ensaio Controlado Randomizado***

Dissertação  
apresentada ao  
Programa de Pós-  
Graduação em  
Ciências Aplicadas à  
Saúde da Universidade  
Federal de Juiz de  
Fora como requisito  
parcial à obtenção do  
título de Mestre em  
Ciências Aplicadas à  
Saúde. Área de  
concentração:  
Biociências

Aprovada em 21 de agosto de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Alexandre Wesley Carvalho Barbosa** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Francielle Silvestre Verner**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Fabiane Couto Garcia**

Instituto de Neuroreabilitação

Juiz de Fora, 23/07/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Wesley Carvalho Barbosa, Servidor(a)**, em 21/08/2024, às 16:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Fabiane Couto Garcia, Usuário Externo**, em 28/08/2024, às 13:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Francielle Silvestre Verner, Servidor(a)**, em 28/08/2024, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1879065** e o código CRC **E395AC7A**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por ter direcionado a minha vida de forma que fosse possível estudar em uma universidade federal e ter as oportunidades que me prepararam para alcançar esse objetivo. Agradeço também pela capacidade que me foi dada para enfrentar os desafios e alcançar este importante marco em minha vida.

Ao meu marido, Louvick Augusto Macedo Silva, que foi o meu suporte durante toda a minha jornada acadêmica desde a graduação. Agradeço pela paciência, compreensão e incentivo que foram essenciais para que eu pudesse me dedicar aos meus estudos. O seu apoio incondicional me fez ter tranquilidade para enfrentar os momentos difíceis.

Ao meu orientador, Alexandre Wesley Carvalho Barbosa, pela oportunidade de participar de projetos de pesquisa, congressos e artigos desde a graduação. Agradeço também por todos os ensinamentos durante o mestrado que contribuíram imensamente para minha formação como pesquisadora. Suas orientações foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico.

Aos voluntários que fizeram parte dessa pesquisa pois sem eles esse trabalho não teria acontecido.

Aos alunos de iniciação científica e colegas de mestrado que auxiliaram na coleta e tabulação de dados, que foram tão importantes para a conclusão desse trabalho.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas.”

(Carl Sagan)

## RESUMO

**Introdução:** Efeitos positivos da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) na hemodinâmica cerebral, bem como no desempenho cognitivo, são frequentemente relatados. O batimento binaural (BB) também mostrou potencial para provocar melhorias no desempenho cognitivo. No entanto, nenhum estudo avaliando a hemodinâmica pré-frontal foi encontrado usando a combinação dessas técnicas nem avaliando os efeitos na resposta hemodinâmica em diferentes níveis de intensidade de tDCS (2 e 3 mA). **Objetivo:** Comparar as respostas hemodinâmicas imediatas à tDCS em diferentes intensidades (2 e 3 mA) com e sem BB de 40 Hz. **Materiais e Métodos:** Sessenta e oito indivíduos jovens saudáveis de ambos os sexos foram divididos em 4 grupos: grupo tDCS 2 mA; grupo tDCS 3 mA; grupo tDCS 2 mA + BB; tDCS 3 mA + grupo BB. Todos os grupos receberam tDCS de 20 minutos (F3-FP2) isoladamente ou combinados ao BB. O efeito hemodinâmico foi avaliado por meio de espectroscopia intracraniana no infravermelho próximo (NIRS) posicionada na região supraorbital esquerda (Fp1). Os valores médios das taxas de saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) foram registrados no início do estudo, durante o período de intervenção e pós-estimulação. As taxas de hemoglobina oxigenada (HbO) também foram extraídas. **Resultados:** Não foram observadas diferenças entre os grupos. A análise intragrupo não mostrou diferenças significativas comparando o fator tempo\*grupos. No entanto, o fator tempo mostrou diferenças significativas dentro do grupo para todos os grupos. Não foram encontradas diferenças para nenhuma HbO. **Conclusão:** Os presentes achados mostraram que a tDCS de 2 e 3 mA teve efeitos sobre a SatO<sub>2</sub> do córtex pré-frontal, no entanto, o BB adicional não alterou os níveis de SatO<sub>2</sub> em comparação com a tDCS isoladamente.

**Palavras-chave:** Desempenho cognitivo; Batimentos auditivos binaurais, espectroscopia de infravermelho próximo, oxi-hemoglobina, saturação de oxigênio, ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

**Introduction:** Positive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on brain hemodynamics as well as to cognitive performance are often reported. The binaural beat (BB) also showed potential to provoke improvements in cognitive performance. However, no study assessing the prefrontal hemodynamics was found using the combination of those techniques nor assessing the effects on hemodynamic response at different intensity levels of tDCS (2 and 3 mA). **Objective:** To compare the immediate hemodynamic responses to tDCS at different intensities (2 and 3 mA) with and without 40 Hz BB. **Materials and Methods:** Sixty-eight healthy young individuals of both sexes were split into 4 groups: tDCS 2 mA group; tDCS 3 mA group; tDCS 2 mA + BB group; tDCS 3 mA + BB group. All groups received 20-minute tDCS (F3-Fp2) alone or combined to BB. The hemodynamic effect was assessed using a near-infrared intracranial spectroscopy (NIRS) positioned on the left supraorbital region (Fp1). The mean values of rates of oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) were recorded at baseline, during intervention period and post-stimulation. The oxygenated hemoglobin rates (HbO) were also extracted. **Results:** No between-group differences were observed. The within-group analysis did not show significant differences comparing the time\*groups factor. However, the time factor showed significant within-group differences for all groups. No differences were found for any HbO. **Conclusion:** The present findings showed that 2 and 3 mA tDCS had effects over pre-frontal cortex SatO<sub>2</sub>, however additional BB did not change the SatO<sub>2</sub> levels compared to tDCS alone.

**Keywords:** Cognitive performance; Binaural auditory beats, Near-Infrared Spectroscopy, Oxyhemoglobin, Oxygen Saturation, Randomized Controlled Trial.

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| FE                            | Funções Executivas                                      |
| NIBS                          | Estimulação Cerebral Não Invasiva                       |
| tDCS                          | Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua         |
| BB                            | Batidas Binaurais                                       |
| TMS                           | Estimulação Magnética Transcraniana                     |
| tACS                          | Estimulação Transcraniana Por Corrente Alternada        |
| tRNS                          | Estimulação Transcraniana de Ruído Aleatório            |
| Na <sup>+</sup>               | Íons de Sódio   |
| Ca <sup>2+</sup>              | Íons de Cálcio  |
| NMDA                          | N-Metil- D -Aspartato                                   |
| AMPA                          | Alfa-Amino-3-Hidroxi-5--Methyl-4-Isoxazolpropiónico     |
| LTP                           | Potenciação de Longa Duração                            |
| LTD                           | Depressão de Longa Duração                              |
| NVU                           | Unidades Neurovasculares                                |
| NVC                           | Acoplamento Neurovascular                               |
| CML                           | Células Musculares Lisas                                |
| COX2                          | Ciclooxigenase 2  |
| NOS                           | Ácido Nítrico Óxido Sintase                             |
| PGE2                          | Prostaglandina E2                                       |
| NO                            | Óxido Nítrico   |
| K <sup>+</sup>                | Íons de Potássio  |
| 20-HETE                       | 20-hidroxi-eicosatetraenóico                            |
| VIP                           | Peptídeo Intestinal Vasoativo                           |
| CGRP                          | Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina             |
| K <sup>+</sup> <sub>ATP</sub> | Canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina |
| FSC                           | Fluxo Sanguíneo Cerebral                                |
| SOC                           | Complexo Olivar Superior                                |
| AM                            | Amplitude   |
| ASSRs                         | Respostas Auditivas de Estado Estacionário              |
| Hz                            | Hertz   |
| SatO <sub>2</sub>             | Saturação de oxigênio                                   |
| HbO                           | Hemoglobina oxigenada                                   |

## SUMÁRIO

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>12</b> |
| 1.1          | DESEMPENHO COGNITIVO.....  | 12        |
| 1.2          | ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (tDCS)<br>.....                  | 13        |
| <b>1.2.1</b> | <b>Deslocamento sublimiar dos potenciais de membrana de repouso.....</b>         | <b>15</b> |
| 1.2.1.1      | tDCS: Efeitos agudos sobre a excitabilidade cortical .....                       | 16        |
| 1.2.1.2      | tDCS: Efeitos tardios sobre a excitabilidade cortical .....                      | 17        |
| <b>1.2.2</b> | <b>Aumento na saturação de oxigênio .....</b>                                    | <b>18</b> |
| 1.3          | BATIDAS BINAURAIS.....   | 21        |
| <b>2</b>     | <b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>3</b>     | <b>CONCLUSÃO.....</b>  | <b>47</b> |
|              | <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>48</b> |
|              | <b>APÊNDICE A – FLUXOGRAMA DOS PARTICIPANTES. ....</b>                           | <b>56</b> |
|              | <b>APÊNDICE B – ILUSTRAÇÃO DA LINHA DO TEMPO EXPERIMENTAL .</b>                  | <b>57</b> |
|              | <b>APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO .....</b>                                     | <b>58</b> |
|              | <b>APÊNDICE D – DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA .....</b>                           | <b>59</b> |
|              | <b>APÊNDICE E – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO .....</b>                    | <b>60</b> |
|              | <b>APÊNDICE F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO<br/>.....</b>         | <b>61</b> |
|              | <b>ANEXO A – GUIA PARA AUTORES.....</b>  | <b>63</b> |
|              | <b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM<br/>PESQUISA.....</b> | <b>64</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DESEMPENHO COGNITIVO

As funções executivas (FE), também chamadas de controle executivo ou controle cognitivo, abrangem vários processos mentais, como a inibição, a memória de trabalho e a flexibilidade cognitiva que são as principais funções cognitivas necessárias para realizar as atividades de vida diárias (DIAMOND, 2013; NARMASHIRI; AKBARI, 2023). A memória de trabalho está relacionada com a habilidade de reter e utilizar informações no desempenho de tarefas e processos cognitivos complexos (JARROLD; TOWSE, 2006; NARMASHIRI; AKBARI, 2023). A capacidade de controlar uma atividade e realizar planejamentos por meio de processos e estratégias cognitivas está relacionada com a inibição (LOFTUS et al., 2015a). A flexibilidade cognitiva refere-se à capacidade alternar entre diferentes tarefas ou mudar padrões cognitivos quando necessário (FIGEYS et al., 2022). As FE são habilidades muito importantes para o desenvolvimento cognitivo e sucesso acadêmico (DIAMOND, 2013).

O córtex pré-frontal dorso lateral (DLPFC) foi identificado como uma região cerebral envolvida nos processos cognitivos relacionados às FE (FIGEYS et al., 2022). Estudos demonstram que as FE reduzidas estão relacionadas à dessaturação arterial de oxigênio, o que impacta no controle cognitivo, na atenção e na tomada de decisão (DAVRANCHE et al., 2016; OCHI et al., 2018). De modo análogo, o aumento na saturação de oxigênio intracraniano predispõe a efeitos neuromodulatórios benéficos na FE pré-frontal (GHAFOOR; YANG; HONG, 2022).

O interesse pela reabilitação e pela melhora da performance cognitiva está crescendo entre pessoas em contextos clínicos e populações saudáveis (FIGEYS et al., 2023). As intervenções utilizadas para o aprimoramento cognitivo envolvem desde programas de treinamento comportamental até as técnicas de estimulação cerebral não invasiva (NIBS), como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) (BUTLER et al., 2018; CHOU; TON THAT; SUNDMAN, 2020; FIGEYS; ZEEMAN; KIM, 2021; SONG et al., 2018; ZHANG et al., 2019) e as batidas binaurais (BB) (BASU; BANERJEE, 2022; GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019). Estudos mostram

que a tDCS induz a modulação neuronal que pode causar efeitos na modulação cognitiva, como aumento da memória de trabalho (HOY et al., 2013), inibição (controle inibitório) (LOFTUS et al., 2015b) e flexibilidade cognitiva (alternância entre diferentes tarefas) (FIGEYS et al., 2022; LU et al., 2021). As BB também mostraram causar efeitos importantes na melhora do desempenho cognitivo ao provocar efeitos neurofisiológicos e consequente aumento da ativação do córtex pré-frontal (BASU; BANERJEE, 2022; GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019).

## 1.2 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS)

As NIBS consistem na estimulação de uma área do cérebro através da aplicação direta de uma corrente elétrica ou da criação de um campo elétrico com indução magnética no couro cabeludo, a fim de induzir alterações na excitabilidade do córtex cerebral subjacente de uma forma não invasiva e potencialmente induzir alterações neuroplásticas (HARA et al., 2021; KESIKBURUN, 2022). As modalidades utilizadas para NIBS são as seguintes: Estimulação Magnética Transcraniana (TMS); Estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS); Estimulação transcraniana por corrente alternativa (tACS); Estimulação transcraniana de ruído aleatório (tRNS, entre outras técnicas. Uma das modalidades mais utilizadas é a tDCS (HARA et al., 2021; KESIKBURUN, 2022).

A tDCS é um tipo de estimulação cerebral não invasiva que envolve a aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade de aproximadamente 1-2mA para o estímulo neuronal e tem sido utilizada em pessoas saudáveis ou com alguma condição clínica (FIGEYS; ZEEMAN; KIM, 2021). A corrente elétrica é aplicada em uma região alvo do cérebro através de eletrodos posicionados diretamente no couro cabeludo (KESIKBURUN, 2022). A corrente elétrica constante é produzida por um gerador de corrente operado por bateria conectado a dois eletrodos aplicados em locais específicos da cabeça ou em regiões extracefálicas. Os dois tipos de eletrodos utilizados são o ânodo (polo positivo) e o cátodo (polo negativo), sendo que o efeito de neuromodulação na tDCS varia de acordo com o posicionamento desses eletrodos (FREGNI et al., 2021; KESIKBURUN, 2022).

A maior parte da corrente elétrica durante a aplicação da tDCS é dissipada através do couro cabeludo, do crânio e do líquido cefalorraquidiano. O restante da corrente elétrica é suficiente para alterar os potenciais de membrana que se

encontram em repouso neuronal, aumentando a probabilidade de despolarização ou hiperpolarização, mas sem induzir potenciais de ação (EL-HAGRASSY et al., 2018).

Para a melhor compreensão dos efeitos da tDCS sobre a despolarização ou a hiperpolarização, é crucial entender os mecanismos relacionados aos potenciais de ação. Os potenciais de ação são alterações do potencial de membrana que se propagam por toda a membrana da fibra nervosa para a transmissão dos sinais nervosos. No estado de repouso da célula neuronal (em torno de  $-70$  mV), as cargas elétricas que predominam dentro da célula são negativas e fora da célula, predominam cargas elétricas positivas, e para que o potencial de ação ocorra, é necessário que haja uma inversão de cargas elétricas (BARNETT; LARKMAN, 2007). Quando um ligante químico ativa os canais iônico ligante-dependente de sódio ( $\text{Na}^+$ ), há um aumento da permeabilidade da membrana ao  $\text{Na}^+$ , que flui para dentro do neurônio de forma lenta. O meio intracelular fica mais positivo até chegar ao potencial limiar (aproximadamente em torno de  $-55$  mV), e assim, os canais iônicos voltagem-dependentes são ativados e permitem a passagem de mais  $\text{Na}^+$  para dentro da célula de forma muito rápida, causando a inversão das cargas elétricas (despolarização). Quando a despolarização é gerada em algum lugar da membrana, o processo continua por toda a membrana se as condições forem adequadas. Por outro lado, se as condições não forem adequadas, não há propagação do potencial, o que é conhecido como "tudo ou nada" (BARNETT; LARKMAN, 2007). A tDCS influencia os processos eletrofisiológicos do potencial de ação por meio da modulação da polaridade neuronal (FREGNI et al., 2021).

A direção da polaridade depende das orientações axonais e dendríticas dentro do campo elétrico (FREGNI et al., 2021). Os campos elétricos inibitórios ou excitatórios podem ser determinados pela orientação axonal, enquanto a orientação dos dendritos pode determinar a extensão dos efeitos da tDCS (KABAKOV et al., 2012). Os efeitos fisiológicos resultantes da tDCS dependem da rede estimulada ser predominantemente excitatória ou inibitória, mesmo que um campo elétrico cause efeitos hiperpolarizantes ou despolarizantes nas populações de neurônios (MEDEIROS et al., 2012).

Outros fatores podem alterar os efeitos da tDCS, além da polaridade, como: duração e frequência da estimulação; densidade de corrente, ou seja, a intensidade de corrente dividida pela área de superfície do eletrodo; localização dos eletrodos de estimulação/retorno; neuroanatomia; patologia/estado subjacente; e medicamentos

ou tratamentos coadministrados (FREGNI et al., 2021; NITSCHKE et al., 2003).

Uma revisão sistemática analisou os efeitos adversos reportados por estudos que utilizaram uma intensidade de até 2 mA por até 20 minutos (MATSUMOTO; UGAWA, 2017). Não foram relatados efeitos adversos graves como convulsões ou sintomas psicóticos. Os efeitos adversos mais comuns encontrados foram uma leve sensação de formigamento sob o eletrodo (que diminui após os primeiros minutos de estimulação) e uma vermelhidão transitória abaixo dos eletrodos. Outros efeitos adversos menos comuns são: fadiga moderada, leve sensação de coceira sob o eletrodo de estímulo, cefaleia, náusea, insônia e pequenas lesões cutâneas. Os estudos relatam a ocorrência de uma sensação de um breve flash de luz quando a estimulação é ligada ou desligada de forma abrupta (MATSUMOTO; UGAWA, 2017). A segurança e a tolerabilidade de protocolos entre 3 e 4 mA foram previamente determinadas por meio de regras de interrupção em caso de efeitos colaterais graves, questionários de tolerabilidade, resistência corporal e temperatura da pele, sendo que nenhum evento adverso importante ocorreu (NITSCHKE; BIKSON, 2017).

Os mecanismos de ação do tDCS estão fundamentados em 2 pilares: 1. deslocamento sublimiar dos potenciais de membrana de repouso (FREGNI et al., 2021; LEFAUCHEUR et al., 2017; MERON et al., 2015); 2. Aumento na saturação de oxigênio (DUTTA, 2015; KHADKA; BIKSON, 2022).

### **1.2.1 Deslocamento sublimiar dos potenciais de membrana de repouso**

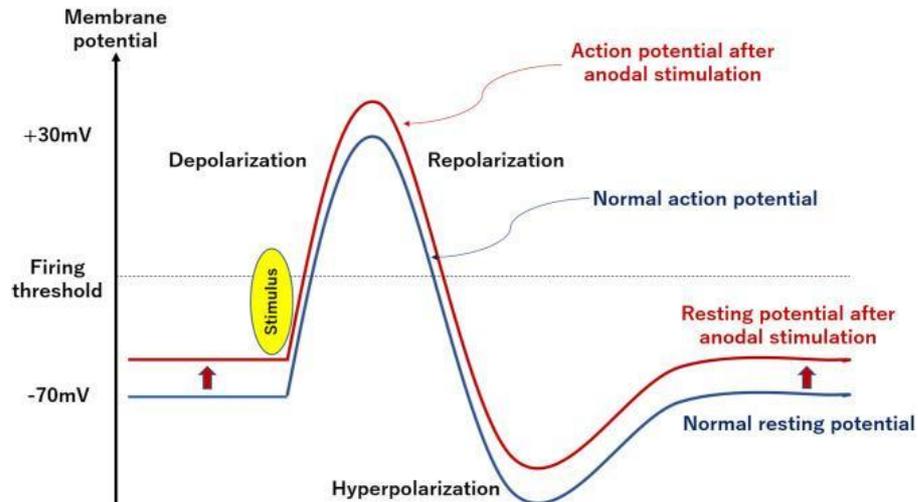
Por não induzir potenciais de ação, a tDCS se difere de outras técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como a TMS (RADMAN et al., 2009). O efeito primário da tDCS é uma modulação sublimiar do potencial de repouso da membrana que pode levar à diminuição ou aumento do limiar de depolarização neuronal, dependendo da direção do fluxo de corrente em relação à orientação axonal (LEFAUCHEUR et al., 2017). Foi observado que a estimulação anódica causa uma despolarização sublimiar da membrana neural em animais, enquanto a estimulação catódica causa uma hiperpolarização, e dessa forma, a frequência de disparo espontâneo da célula é modulada (RADMAN et al., 2009). Efeitos similares foram identificados em humanos, quando a tDCS anódica causou aumento da excitabilidade cortical, e a estimulação catódica resultou em diminuição (NITSCHKE et

al., 2003). O estímulo em si não ocasiona a despolarização por ser um estímulo sublimiar, mas predispõe a ocorrência de estímulo ou inibição conforme a montagem anódica ou catódica (FREGNI et al., 2021; LEFAUCHEUR et al., 2017; MERON et al., 2015) (Figura 1).

#### 1.2.1.1 *tDCS: Efeitos agudos sobre a excitabilidade cortical*

Os efeitos agudos da tDCS são observados durante a estimulação, o que indica que o seu mecanismo de ação está relacionado com as mudanças no potencial de repouso da membrana das células nervosas e com a atividade dos canais iônicos (NITSCHKE et al., 2003). Estudos prévios mostram que os bloqueadores de canais de  $\text{Na}^+$  e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) interferem nos efeitos agudos da tDCS anódica diminuindo seus efeitos. Por outro lado, durante a tDCS catódica, esses bloqueadores não interferem na mudança da excitabilidade (NITSCHKE et al., 2003; RADMAN et al., 2009). A ausência de efeitos dos bloqueadores de canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  sobre a excitabilidade cortical inibida pela tDCS catódica pode ser compreendida, já que a hiperpolarização neural causada pela estimulação catódica pode inativar os canais iônicos dependentes de voltagem (RADMAN et al., 2009). Durante a aplicação da tDCS, os antagonistas de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e GABAérgicos parecem não interferir nos efeitos da corrente, o que sugere que a atividade desses receptores não interfere nos efeitos agudos da tDCS. Os receptores NMDA ficam localizados na membrana pós-sináptica dos neurônios e desempenham um papel muito importante na plasticidade sináptica, pois têm a capacidade de permitir a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . Considerando que os receptores NMDA têm um papel fundamental na plasticidade sináptica, conclui-se que os efeitos agudos da tDCS afetam primariamente o potencial de repouso da membrana dos neurônios e não influenciam a plasticidade sináptica (NITSCHKE et al., 2003).

Figura 1- Esquema representativo das mudanças no potencial do neurônio causada pela estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). A estimulação anódica com intensidade de 1-2 mA (em vermelho) não atinge o limiar de despolarização.



Fonte: Yamada, 2021

#### 1.2.1.2 *tDCS: Efeitos tardios sobre a excitabilidade cortical*

Os efeitos da tDCS mais duradouros ocorrem quando a estimulação é aplicada por um período superior a três minutos e podem ser observados mesmo após o fim da estimulação (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Os efeitos tardios da tDCS não podem ser atribuídos apenas à mudança do potencial de repouso da membrana, mas também às mudanças no microambiente sináptico (plasticidade) o que interfere na atividade de receptores GABAérgicos e glutamatérgicos (NITSCHKE et al., 2003, 2004).

Diferente do que é observado sobre os efeitos agudos da tDCS, os antagonistas de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA anulam os efeitos tardios da tDCS anódica e catódica sobre a excitabilidade cortical, enquanto um agonista desses receptores prolonga os efeitos da técnica (NITSCHKE et al., 2003, 2004). Os efeitos da tDCS na plasticidade sináptica também está relacionado ao influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para o interior dos neurônios que regula a eficácia da transmissão sináptica por meio da ativação de cascatas de sinalização intracelular. Dependendo da quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro das células neuronais, as cascatas enzimáticas são ativadas e resultam na adição ou remoção de receptores glutamatérgicos do tipo alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). O principal mecanismo da potenciação de longa duração (LTP) está relacionado à adição dos receptores AMPA na membrana pós-sináptica, enquanto a remoção desses receptores é uma característica do mecanismo

da depressão de longa duração (LTD). Considerando que os antagonistas dos receptores NMDA e dos canais de  $Ca^{2+}$  interferem na resposta da excitabilidade cortical à tDCS, acredita-se que a plasticidade observada após a técnica está relacionada a mecanismos semelhantes à LTP e a LTD, nos casos da tDCS anódica e catódica, respectivamente (NITSCHKE et al., 2003, 2004).

### **1.2.2 Aumento na saturação de oxigênio**

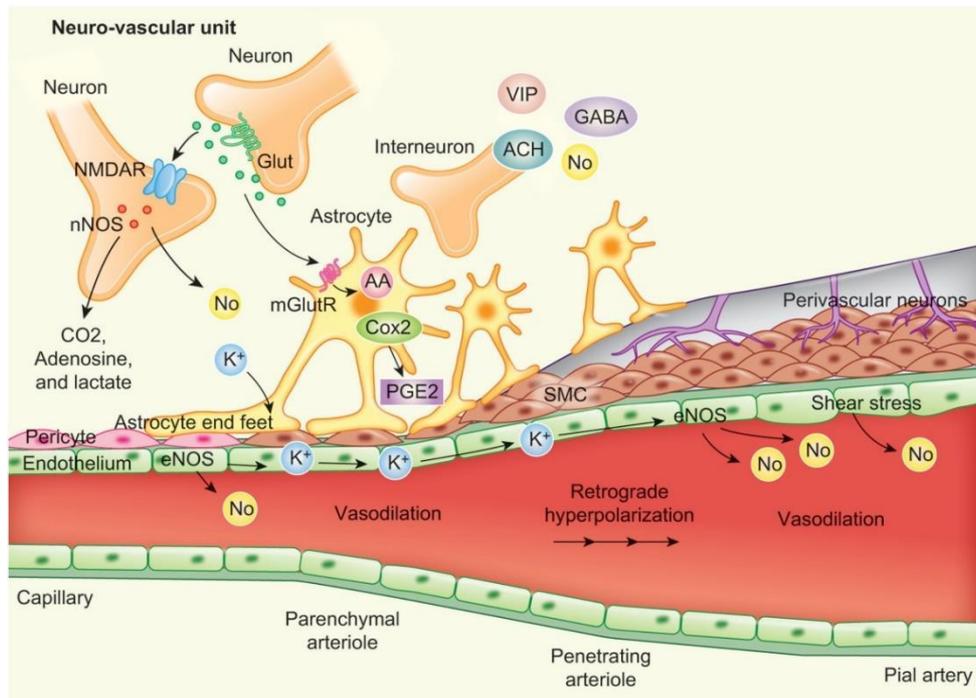
O segundo mecanismo de ação da tDCS é o aumento na saturação de oxigênio por estímulo em neurônios e células gliais específicas (pericitos e astrócitos). De acordo com estudos anteriores, o estímulo levaria ao aumento local de fluxo e vasodilatação independentemente da atividade metabólica neuronal (DUTTA, 2015; KHADKA; BIKSON, 2022).

Avanços consideráveis foram feitos na compreensão da relação entre os neurônios e as estruturas adjacentes, como as células gliais e a vasculatura cerebral que formam as unidades neurovasculares (NVU) e desempenham um papel importante na manutenção do ambiente neural. A interdependência funcional entre os componentes da NVU é conhecida como “Acoplamento Neurovascular” (NVC) (IADECOLA, 2017). A ativação dos neurônios pela tDCS leva a uma resposta vasodilatadora decorrente de uma cascata de eventos bioquímicos e bioelétricos que resulta em uma vasodilatação secundária. Essa vasodilatação ocorre a fim de aumentar o suprimento sanguíneo para o cérebro atendendo à demanda metabólica (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021).

A árvore cerebrovascular distal é fundamental para o suporte metabólico e funcional durante a ativação neuronal induzida pela tDCS e contém quatro componentes principais: artérias pial, arteríolas penetrantes, arteríolas intraparenquimatosas e capilares (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021). Esses componentes se ramificam da artéria carótida interna e das grandes artérias intracranianas do Círculo de Willis. As artérias da pia mãe e as arteríolas penetrantes contêm nervos perivasculares e mais de três camadas de células musculares lisas (CML) com forte capacidade contrátil (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021). Os nervos perivasculares são perdidos na transição de arteríolas penetrantes de tamanho médio para pequenas arteríolas intraparenquimatosas. Ademais, perde-se uma ou duas

camadas de CML o que faz com que diminua a atividade contrátil. Na porção mais distal da árvore cerebrovascular se encontram os capilares que não contêm nervos perivasculares e nem CML, que são substituídas por pericitos, conforme mostra a Figura 2 (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021).

Figura 2: Componentes da Unidade Neurovascular (NVU) e os elementos envolvidos no acoplamento neurovascular (NVC).



Fonte: Hosseini; Bikson, 2021

As atividades dos neurônios resultam em alterações metabólicas e elétricas como a liberação sináptica de glutamato e o aumento no K<sup>+</sup> extracelular. O glutamato ativa os neurônios pelo NMDA e os astrócitos através dos receptores metabotrópicos de glutamato. O resultado é o aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular e consequentemente, a ativação das enzimas ciclooxigenase 2 (COX2) e ácido nítrico óxido sintase (NOS) (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021). Essas enzimas em atividade nos neurônios e nos astrócitos produzem a prostaglandina E2 (PGE2) - um subproduto do ácido araquidônico - e o óxido nítrico (NO) que são dois potentes vasodilatadores (IADECOLA, 2017). A despolarização dos neurônios leva ao aumento de K<sup>+</sup> extracelular que é detectado e transportado pelos astrócitos através dos pés terminais para as CML dos vasos sanguíneos, o que resulta em vasodilatação. Ademais, quando as concentrações de oxigênio estão baixas na NVU ocorre aumento

da velocidade da glicólise e produção de lactato pelos astrócitos, ocorrendo assim, uma vasodilatação dos vasos sanguíneos (IADECOLA, 2017). Por outro lado, em situações de baixa demanda e alta concentração de oxigênio, o ácido 20-hidroxicosatetraenóico (20-HETE) - outro subproduto do metabolismo do ácido araquidônico – causa vasoconstrição (IADECOLA, 2017). A regulação do tônus cerebrovascular e as alterações hemodinâmicas também podem acontecer devido aos subprodutos metabólicos neuronais (dióxido de carbono, adenosina e lactato), neurotransmissores vasoativos (GABA, acetilcolina, peptídeo intestinal vasoativo ([VIP]) e vias aferentes centrais originadas do locus coeruleus, núcleo basal e núcleo da rafe (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021).

As artérias da pia mater também são influenciadas pelos nervos perivasculares, e estes, têm três principais neurotransmissores: o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o VIP e o NO (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021; GOADSBY; EDVINSSON, 1996; HAMEL, 2006; LV; WU; LI, 2014). O CGRP é um poderoso vasodilatador do córtex cerebral e induz a vasodilatação através de canais de  $K^+$  sensíveis ao trifosfato de adenosina ( $K^+_{ATP}$ ) e NO (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021).

Como já mencionado, a vasodilatação pode ocorrer devido a influências neuronais e metabólicas, mas o diâmetro do vaso das artérias também pode mudar de acordo com as forças mecânicas e elétricas intra-arteriais locais (SPRONCK et al., 2012). As forças mecânicas de tensão de cisalhamento de fluido e a pressão intramural causam dois tipos de respostas miogênicas (SANDOW; MURPHY, 2010): 1. A tensão de cisalhamento ativa os canais mecanossensíveis de cálcio endoteliais e libera óxido nítrico endotelial que resulta em vasodilatação; 2. A pressão intramural alonga a membrana das CML, o que resulta em despolarização da membrana e vasoconstrição. O campo elétrico ocasionado pelo fluxo de sangue intra-arterial também influencia o diâmetro do vaso pelo aumento da secreção de NO pelas células endoteliais (BERGETHON, 1991; TRIVEDI; HALLOCK; BERGETHON, 2013). As forças mecânicas e elétricas intra-arteriais e as influências neuronais e metabólicas devem estar em equilíbrio para manter o tônus vascular ideal para que as demandas metabólicas e de oxigenação do tecido cerebral sejam atendidas (BAHR-HOSSEINI; BIKSON, 2021).

Estudos pré-clínicos mostraram que as respostas vasculares frente ao estímulo de uma corrente elétrica se dão pela ativação de nervos perivasculares recrutados

pela corrente aplicada (GOZALOV et al., 2008; KUROSAWA et al., 1995; PETERSEN et al., 2004). Esses estudos avaliaram os efeitos da estimulação elétrica transcraniana nas artérias dural e pial em ratos saudáveis e mostraram que a estimulação provocou forte vasodilatação da artéria meníngea média e das artérias da pia mãe. Dois desses estudos (GOZALOV et al., 2008; PETERSEN et al., 2004) mostraram que a resposta vasodilatadora foi suprimida ao administrar o inibidor dos canais de CGRP e de  $K^{+}_{ATP}$ , o que indica a função desses canais na mediação da vasodilatação induzida pelo CGRP (GOZALOV et al., 2008). De acordo com esses estudos, ao estimular eletricamente os nervos perivasculares, o CGRP liberado liga-se aos seus receptores nas CML dos vasos sanguíneos e resulta na abertura dos canais  $K^{+}_{ATP}$ , e assim ocorre o relaxamento da musculatura lisa arterial.

As alterações mediadas pelo NVC na perfusão cerebral em resposta aos efeitos da tDCS foram investigadas em humanos. O estudo de Jamil et. Al (2020) utilizou eletrodos ânodo e cátodo sobre o córtex motor primário e foi observado um efeito dependente da polaridade e intensidade no fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Durante a estimulação anódica foi observado com aumento do FSC, enquanto na tDCS catódica houve uma diminuição do fluxo na região (JAMIL et al., 2020). Resultados semelhantes foram encontrados por outro estudo quando um aumento de 17% no FSC cerebral foi identificado após a estimulação anódica (ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011). Por outro lado, após a estimulação catódica, esses autores encontraram um pequeno aumento inicial, mas logo houve uma diminuição do fluxo para níveis abaixo da *baseline*.

### 1.3 BATIDAS BINAURAIIS

O fenômeno psicoacústico chamado de batidas binaurais (BB) foi descoberto por Heinrich Wilhelm Dove em 1839. As BB consistem em sensações auditivas que ocorrem quando dois tons sinusoidais puros com intensidade constante, mas com ligeira diferença em sua frequência são apresentados simultaneamente em cada ouvido (SHARMA et al., 2017). A diferença entre as duas frequências resulta na percepção de um único tom ilusório com frequência igual à frequência média dos dois tons e amplitude que flutua com frequência igual à diferença entre os dois tons (GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019). Para exemplificar, uma exposição de

dois tons de 400 e 410 Hz para cada ouvido separadamente será percebida como um único tom com frequência de 405 Hz que varia em amplitude com uma frequência de 10 Hz (BASU; BANERJEE, 2022; GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019). A informação apresentada a cada ouvido separadamente é processada e combinada de uma forma que é percebida como uma percepção única e unificada por um fenômeno conhecido como integração binaural (LENTZ; HE; TOWNSEND, 2014).

Apesar de parecer que as batidas resultam da interferência direta das duas ondas sonoras, na realidade, a percepção das batidas binaurais se dá em como o cérebro processa esses sinais auditivos, ou seja, a percepção é o resultado que a atividade neural combinada provoca na via auditiva (LENTZ; HE; TOWNSEND, 2014; PRATT et al., 2009). A principal estrutura envolvida na percepção do batimento binaural é o complexo olivar superior (SOC). Na via auditiva, o SOC é a primeira região que recebe informações das duas orelhas e é uma estrutura essencial para a integração sonora (INGENDO; POSNY; HEINE, 2023). A função do SOC está relacionada com a localização do som no espaço e consiste em processar as diferenças de volume (nível de intensidade sonora) e identificar as diferenças de fase (tempo de chegada das ondas sonoras aos ouvidos) entre os sinais percebidos pelas orelhas (RECANZONE; SUTTER, 2008).

Normalmente, a estimulação através das BB é realizada através de um fone de ouvido onde os tons são apresentados. Esse método garante que cada uma das duas frequências apresentadas, seja restrita a apenas um ouvido e exclui sons externos, permitindo a interpretação das diferenças de frequência percebidas, como as diferenças de fase (INGENDO; POSNY; HEINE, 2023).

As BB se enquadram em tons modulados auditivos que provocam respostas neurais específicas. Esses tons modulados em amplitude (AM) estimulam os neurônios aferentes do sistema auditivo central que sincronizam seus padrões de disparo a uma fase específica desses estímulos e geram respostas conhecidas como respostas auditivas de estado estacionário (ASSRs) (INGENDO; POSNY; HEINE, 2023).

Embora o início dos estudos das BB tenha ocorrido em 1839, somente um século mais tarde o interesse científico por esse fenômeno foi reavivado, com os resultados dos primeiros estudos realizados por Gerald Oster em 1973 que deu mais detalhes a este fenômeno e destacou a relevância potencial da estimulação binaural para o uso prático (OSTER, 1973). Além disso, esses resultados levaram ao

desenvolvimento de abordagens de intervenção utilizando as batidas binaurais para a melhora da performance cognitiva (INGENDO; POSNY; HEINE, 2023). Entretanto, apenas nas últimas duas décadas as pesquisas sobre BB voltaram a ganhar força. Uma série de estudos na década de 2000 que investigaram as ASSRs usando a eletroencefalografia e a magnetoencefalografia, forneceram as primeiras evidências confiáveis sobre as respostas na atividade cerebral humana após estimulação das BB (DRAGANOVA et al., 2008; KARINO et al., 2006; SCHWARZ; TAYLOR, 2005).

Pesquisas recentes têm-se concentrado nos efeitos psicológicos das BB sobre aspectos cognitivos e emotivos e foram baseadas na hipótese de arrastamento de ondas cerebrais (BASU; BANERJEE, 2022; CHAIEB et al., 2015; GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019; INGENDO; POSNY; HEINE, 2023). A hipótese do arrastamento de ondas cerebrais sugere que a estimulação auditiva em uma frequência específica leva a uma atividade eletrocortical do cérebro a oscilar na mesma frequência do sinal externo<sup>55</sup>. Considerando que as ondas de frequência específicas do eletroencefalograma humano estão associadas a diferentes estados fisiológicos e psicológicos, a hipótese do arrastamento de ondas cerebrais se torna um método interessante para induzir esses estados (INGENDO; POSNY; HEINE, 2023). Baseando-se nessa hipótese, foram realizados estudos sobre os efeitos das BB associados às bandas de frequências do eletroencefalograma, como: estados afetivos (GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019; ISIK et al., 2017; ÖLÇÜCÜ et al., 2021), humor (LANE et al., 1998; OROZCO PEREZ; DUMAS; LEHMANN, 2020; WAHBEH et al., 2007), percepção da dor (GKOLIAS et al., 2020; SCHMID et al., 2020), meditação e relaxamento (JIRAKITTAYAKORN; WONGSAWAT, 2017; MCCONNELL et al., 2014), divagação mental (CHAIEB et al., 2020; KIRK et al., 2019), criatividade (REEDIJK; BOLDERS; HOMMEL, 2013) e processamento cognitivo (GARCIA-ARGIBAY; SANTED; REALES, 2019; KENNEL et al., 2010; ROSS; LOPEZ, 2020).

As ondas cerebrais estão associadas a diferentes estados mentais e foram descritas por Muller-Putz (2020) em uma revisão sobre eletroencefalografia (MÜLLER-PUTZ, 2020). A atividade de muito baixa frequência (1–4 Hz) é conhecida como Delta e relaciona-se com o sono profundo e inconsciente em pessoas saudáveis, sendo também associada com o coma ou a perda de consciência. As ondas Theta caracterizam-se como atividade de baixa frequência (4–8 Hz) e estão associadas a estados de sonolência e meditação. O ritmo alfa caracteriza-se por

atividade de frequência entre 8–13 Hz e em adultos saudáveis indica estados de vigília relaxada, sendo também comum durante os períodos de repouso com os olhos fechados. As oscilações de média a alta frequência (13-30 Hz) conhecidas como beta estão relacionadas a vários estados mentais, como excitação, engajamento em tarefas, concentração ativa, ansiedade, atenção ou vigilância, sendo também um marcador de atividade sensório-motora. As bandas gama caracterizam-se por atividade de alta frequência, podendo variar de 30–200 Hz, mas normalmente somente são mensuráveis pelo eletroencefalograma quando abaixo de 100 Hz. Frequentemente as oscilações gama são associadas a processos cognitivos complexos (MÜLLER-PUTZ, 2020).

Alguns pesquisadores, com base em seus experimentos, tenderam a acreditar na hipótese do efeito de arraste de ondas cerebrais (DRAGANOVA et al., 2008; SCHWARZ; TAYLOR, 2005). Schwarz e Taylor (2005) utilizaram uma frequência de 40 Hz para a estimulação por BB e encontraram ASSRs com dez minutos de estimulação (SCHWARZ; TAYLOR, 2005). Outros autores também relataram resultados semelhantes utilizando o estímulo das BB com uma frequência de 40 Hz (DRAGANOVA et al., 2008). Entretanto, em outros estudos não foram observados resultados semelhantes (GOODIN et al., 2012; STEVENS et al., 2003; VERNON et al., 2014). O estudo realizado por Goodin et al., (2012) avaliou os efeitos das BB teta (7Hz) e beta (16Hz) apresentadas por dois minutos em comparação com o sinal de ruído branco. O estudo não encontrou diferenças significativas na frequência cortical durante o período de estimulação (GOODIN et al., 2012). Outro estudo realizado utilizando as batidas binaurais de frequências alfa (10 Hz) e beta (20 Hz) em dez segmentos de 1 minuto de forma intercalada não encontrou alteração significativa no eletroencefalograma (VERNON et al., 2014). Frequentemente, as frequências beta e gama são associadas à atenção (SHEKAR; SURYAVANSHI; NAYAK, 2018) e estudos têm encontrado efeitos significativos ao utilizar as BB de 40 Hz para a melhora da atenção e da memória (ENGELBREGT et al., 2019; ROSS; LOPEZ, 2020).

## 2 ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo científico enviado para publicação no periódico Brain Research, qualis CAPES Interdisciplinar A2. A estruturação do artigo baseou-se nas instruções aos autores preconizadas pelo periódico (ANEXO A).

### **Does Transcranial Direct Current Stimulation Progressive Intensities with and without 40 Hz Binaural Beats change the Pre-Frontal Cortex Hemodynamics? a Randomized Controlled Trial**

Maria de Cassia Gomes Souza Macedo<sup>1</sup>; Kariny Realino Rosário Ferreira<sup>1</sup>; Paula Almeida Meira<sup>1</sup>; Arthur Ferreira Esquírio<sup>1</sup>; Michelle Cristina Sales Almeida Barbosa<sup>1</sup>;  
Alexandre Wesley Carvalho Barbosa<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Therapy, Laboratory of Non-Invasive Neuromodulation - LANN, Federal University of Juiz de Fora, Av. Moacir Paleta 1167, São Pedro, Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil.

**\*Address correspondence to:** Alexandre C. Barbosa, PhD. Laboratory of Non-Invasive Neuromodulation - LANN, Department of Physical Therapy, Federal University of Juiz de Fora. Av. Moacir Paleta, 1167, São Pedro, Gov. Valadares - MG, Minas Gerais, Brazil. E-mail: [alexwbarbosa@hotmail.com](mailto:alexwbarbosa@hotmail.com)

## **Does Transcranial Direct Current Stimulation Progressive Intensities with and without 40 Hz Binaural Beats change the Pre-Frontal Cortex Hemodynamics? a Randomized Controlled Trial**

### **Abstract**

**Introduction:** Positive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on brain hemodynamics as well as to cognitive performance are often reported. The binaural beat (BB) also showed potential to provoke improvements in cognitive performance. However, no study assessing the prefrontal hemodynamics was found using the combination of those techniques nor assessing the effects on hemodynamic response at different intensity levels of tDCS (2 and 3 mA).

**Objective:** To compare the immediate hemodynamic responses to tDCS at different intensities (2 and 3 mA) with and without 40 Hz BB.

**Materials and Methods:** Sixty-eight healthy young individuals of both sexes were split into 4 groups: tDCS 2 mA group; tDCS 3 mA group; tDCS 2 mA + BB group; tDCS 3 mA + BB group. All groups received 20-minute tDCS (F3-Fp2) alone or combined to BB. The hemodynamic effect was assessed using a near-infrared intracranial spectroscopy (NIRS) positioned on the left supraorbital region (Fp1). The mean values of rates of oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) were recorded at baseline, during intervention period and post-stimulation. The oxygenated hemoglobin rates (HbO) were also extracted.

**Results:** No between-group differences were observed. The within-group analysis did not show significant differences comparing the time\*groups factor. However, the time factor showed significant within-group differences for all groups. No differences were found for any HbO.

**Conclusion:** The present findings showed that 2 and 3 mA tDCS had effects over pre-frontal cortex SatO<sub>2</sub>, however additional BB did not change the SatO<sub>2</sub> levels compared to tDCS alone.

**Keywords:** Cognitive performance; Binaural auditory beats, Near-Infrared Spectroscopy, Oxyhemoglobin, Oxygen Saturation, Randomized Controlled Trial.

## 1. Introduction

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique that uses low-intensity current (around 1–2 mA), aiming to affect the excitability (Fregni et al., 2021; Lefaucheur et al., 2017). Studies showed that tDCS is able to promote cognitive enhancement, such as increased working memory (Hoy et al., 2013), inhibition (inhibitory control) (Loftus et al., 2015), and cognitive flexibility (Figeys et al., 2022). While no serious adverse effects were reported due to tDCS, mild headaches, skin redness and itchiness under the electrodes are common features (Meron et al., 2015). None of those symptoms are persistent though.

Two physiological mechanisms are described for tDCS effects: 1. Shifts on the membrane resting potentials' threshold for depolarization or hyperpolarization according to anodic (positive) or cathodic (negative) montage (Fregni et al., 2021; Lefaucheur et al., 2017; Meron et al., 2015); 2. Increases on brain oxygenation and blood volume by stimulating specific glial cells (i. e.; pericyte and astrocytes), due to local increase in blood flow and vasodilation independently of neuronal metabolic activity (Dutta, 2015; Khadka and Bikson, 2022) .

Other studies show that that deficits in executive functions are correlated to the arterial brain oxygen desaturation, which impacts in cognitive control, attention, and decision-making (Davranche et al., 2016; Ochi et al., 2018). Accordingly, the increases in intracranial oxygen saturation lead to neuromodulatory benefits on prefrontal executive functions (Ghafoor et al., 2022). The above cited mechanisms generate a regional metabolic requirement that can be measured using the functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) (Di Rosa et al., 2019; Han et al., 2022).

A recent systematic review showed positive effects of tDCS on brain hemodynamics as well as to cognitive performance (Figeys et al., 2021). The authors identified that those effects are most prominent in young adults. However, a moderate level of heterogeneity was identified for the application parameters, especially tDCS' intensity, which were limited to the usual intensities ranging from 1 to 2 mA (Figeys et al., 2021).

A previous study proposed by Nitsche, et al. (2017) assessed the safety and the tolerability of 3 and 4 mA tDCS. Interruption rules in case of severe adverse effects were set using tolerability questionnaires, skin temperature and body resistance (Nitsche and Bikson, 2017). However, no major adverse events occurred and the most frequent adverse effect was a transient skin redness without any skin damage in approximately 50% of the participants, suggesting the safety of intensities higher than 2 mA tDCS. However, the brain hemodynamics have not yet been described for those intensities.

There are also growing evidence that BB can lead to reduction in anxiety symptoms and improvements in cognitive performance (Basu and Banerjee, 2023). The technique, first described by Heinrich Wilhelm Dove in 1839, consists in providing two distinct pure sinusoidal tones, one to each ear, with the same intensity and

differences in their frequencies. The different frequencies lead to an illusory tone perception with a resultant equals to the average frequency of the two presented tones. Additionally, this illusory tone amplitude fluctuates at a frequency equal to the difference between the frequencies of the two tones (Garcia-Argibay et al., 2019a). For example, if frequencies of 400 Hz and 410 Hz are presented in right and left ears respectively, the perceived sound will have a frequency of 405 Hz that varies in an amplitude of 10 Hz. The process that leads to integration of two tones with different frequencies to be perceived in a unified way is known as binaural integration (Basu and Banerjee, 2023; Engelbregt et al., 2021). A recent meta-analysis validated the applicability of BB to increase cognitive performance (Garcia-Argibay et al., 2019a) and frequently, beta and gamma frequencies were associated with memory and attention, respectively. In addition, studies have found significant effects of using 40 Hz BB to improve attention and memory (Engelbregt et al., 2019; Ross and Lopez, 2020). Using the BB technique, another study identified the increased connectivity of neural networks on the prefrontal cortex using the functional NIRS technology (Al-Shargie et al., 2022).

Despite the available evidence supporting the application of both techniques separately (tDCS and BB), no study assessing the prefrontal hemodynamics was found using the combination of those techniques. Also, no studies were found aiming to assess the effects on hemodynamic response of different levels of tDCS. Thus, the aim of the present study was to compare the immediate hemodynamic response to different intensities of tDCS (2 and 3 mA) applied in isolation and combined with a 40 Hz binaural beat (BB).

## **2. Materials and methods**

### *2.1. Participants*

Seventy-four healthy young participants from both sexes (18-35 years) were selected to join the present study. 20,21The a priori one-tailed sample size calculation was performed using the G-Power software (version 3.1.5, Franz Faul, Universität Kiel, Germany) (Faul et al., 2009, 2007), with an  $\alpha$  level of 0.05, an expected power ( $1-\beta$ ) of 0.80 and an effect size of 0.63 obtained from a previous study (Figeys et al., 2021). The returned sample size was composed of 48 participants. However, considering a 30% of sample loss, the required sample returned at 68 participants. The inclusion criteria were, age between 18 and 35 years, right-handed, without impairments in auditory acuity and no history of neuropsychiatric disorders or self-reported use of any psychoactive substance. The exclusion criteria were self-reported absence of the following conditions: cardiac pacemakers, pregnancy, scalp lesions, metals in or near the head (e.g., cochlear implant, aneurysm clips or coils, firearm projectile fragments, jewelry, and hair clips). After the screening, the participants were randomly assigned to 1 of 4 groups: tDCS 2 mA group, receiving the tDCS at 2 mA; tDCS 3 mA group, receiving the tDCS at 3 mA; tDCS 2 mA + BB group, receiving the tDCS at 2 mA plus BB; tDCS 3 mA + BB group, receiving the tDCS at 3 mA plus BB, as show in Figure 1. There was no sham group once each technique efficacy has already been proven (Basu and Banerjee, 2023; Figeys et al., 2021). The randomization sequence was performed using the <http://www.randomizer.org> website, considering 68 participants, an input of 4 groups, and the uniqueness of each position in the randomization ranking. The allocation concealment was preserved by informing the therapist of the participant's group assignment only after their enrollment in the research.

This randomized clinical trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of the Federal University of Juiz de Fora (number 69344723.3.0000.5147) approved all the procedures employed in the present study.

The trial was registered in the Brazilian clinical trials registry (number RBR-2kg65g7). Participants were informed about the assessments, interventions, risks, and benefits of the present study. All participants signed the informed consent form.

Insert Figure 1 here

## 2.2. *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)*

Electrical stimulation was applied using an analog device (Neuroeletrical, São Paulo, Brasil) with a maximum current of 4 mA. Applied currents intensity were 2 mA or 3 mA, for 20 minutes. Two 35 cm<sup>2</sup> (5 × 7 cm) rubber electrodes wrapped in a saline solution-soaked sponge were utilized to apply the tDCS. A distance at least 7 cm was maintained between electrodes to avoid the shunting effect (Fregni et al., 2021). The electrode placement was according to the international 10-20 system. The anode was positioned on F3 and the cathode on Fp2 for left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and right supraorbital region, respectively. A 30-s ramp-up at the beginning and a 30-s ramp-down at the end of the stimulation period was used.

## 2.3. *Binaural Beat Stimuli*

The stimuli consisted of 300 Hz and 340 Hz wave on the left and right ear, respectively, resulting in a 40 Hz BB (gamma frequency). The BB was embedded in white noise and controlled by Brain Waves App. The stimuli were applied using on-ear headphones for 20 minutes, simultaneously to tDCS.

## 2.4. *NIRS Recording*

To assess the effects of tDCS and BB upon brain cortical activity, a near-infrared intracranial spectroscopy (NIRS) system (Humon Hex, Dynometrics Inc., Boston, MA, EUA) was used. The device was connected through Bluetooth to a smartphone

(MoxZones, Dynometrics Inc., Boston, MA, EUA, retrieved from <https://moxzones.com/>), showing the real-time O<sub>2</sub> saturation level in percentage (SatO<sub>2</sub>). NIRS infrared light emitters and sensors measure the differential absorption of near-infrared between oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR). Studies have showed that oxygenated hemoglobin (HbO) has a better signal-to-noise ratio and greater sensitivity to changes in blood flow rather than deoxyhemoglobin (HbR) (Stephens and Berryhill, 2016). For this reason, the focus of this study was on HbO concentration.

### 2.5. *Experimental Protocol*

NIRS sensor was positioned in Fp1 region and then electrodes for tDCS application were positioned and fixed with a headband. The tDCS 2 mA + BB and tDCS 3 mA + BB groups had an in-ear headset was also positioned. After positioning, the NIRS sensor recorded the baseline SatO<sub>2</sub>. After 2 minutes (baseline), the intervention was applied for each group as previously described. After the 20-minute intervention, the SatO<sub>2</sub> remained collecting data for another 2 minutes (post-stimulation period). The assessment and the intervention protocols were carried out in a private room. The evaluation and intervention protocols were carried out in a private room and by a single assessor.

### 2.6. *Data Extraction*

The mean levels of SatO<sub>2</sub> and HbO obtained during experimental protocol were extracted for each participant. The overall experiment was split into 6 intervals: baseline (2 minutes); 20-minute intervention period subdivided into 4 5-minute epochs identified as 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes and 20 minutes; post-intervention (2 minutes), as shown in Figure 2.

Insert Figure 2 here

### 2.7. *Statistical analysis*

The mean SatO<sub>2</sub> and HbO levels were analyzed for each interval. The Shapiro-Wilk and the Levene tests were used to assess data normality and homogeneity, respectively. The factorial Analysis of variance with repeated measures was used to identify between-and within-group differences. When necessary, the Bonferroni's post hoc correction test was used for pairwise comparisons, avoiding multiple comparisons. The magnitude of the  $\eta^2_p$  was qualitatively interpreted using the following thresholds:  $\sim 0.01$  (small),  $\sim 0.06$  (medium), and  $\sim 0.14$  (large). (Lakens, 2013). The significance was set at  $p < 0.05$ . The Jamovi software (The Jamovi project (2022), v. 2.3, accessed on: <https://www.jamovi.org>) was used for all statistical analyses, with a significance level of  $p < 0.05$ .

## 3. **Results**

According to the sample size calculation, 17 participants would be allocated on each group ( $n = 68$  participants). A total of 74 participants were recruited, but 1 was excluded due to not meeting the inclusion criteria. Three participants were excluded from the tDCS 2 mA group, 1 participant was excluded from the tDCS 3 mA group, and 1 participant was excluded from the tDCS 3 mA + BB group, as shown in Figure 1. Another 5 participants were then allocated in order to reach the minimal sample size. Participants were recruited from September to December 2023. Participants' characteristics are shown in Table 1. The mean and standard deviation values of SatO<sub>2</sub> are shown in Table 2. No significant between-group differences were found ( $F = 0.123$ ;  $p = 0.946$ ;  $\eta^2_p = 0.006$  [small]). The within-group analysis did not show any significant differences considering the time\*group factor ( $F = 0.837$ ;  $p = 0.636$ ;  $\eta^2_p =$

0.038 [small]). However, significant differences were noted for within-group analysis considering the time factor ( $F = 7.058$ ;  $p = 0.001$ ;  $\eta^2_p = 0.101$  [medium]). Significant differences were found between baseline and all other moments (baseline vs. 5 minutes:  $p = 0.02$ ; baseline vs. 10 minutes:  $p = 0.04$ ; baseline vs. 15 minutes:  $p = 0.03$ ; baseline vs. 20 minutes:  $p = 0.01$ ; baseline vs. post-stimulation:  $p = 0.008$ ). The HbO analysis did not show any significant differences for within-group factors (time [ $F = 0.934$ ;  $p = 0.459$ ;  $\eta^2_p = 0.014$  [small] ]; time\*group [ $F = 1.284$ ;  $p = 0.210$ ;  $\eta^2_p = 0.057$  [small]]) nor for between-group factor ( $F = 0.340$ ;  $p = 0.797$ ;  $\eta^2_p = 0.016$  [small]), as shown in Table 3.

Insert Table 1 here

Insert Table 2 here

Insert Table 3 here

#### **4. Discussion**

The present study tested the hypothesis that tDCS stimulation with BB would provoke the left DLPFC activation, and consequently increase the the SatO<sub>2</sub> and HbO levels. The SatO<sub>2</sub> values showed no between-group significant differences. Also, no within-group differences considering the time\*group factor. However, within-group time factor differences were observed comparing the baseline and all other intervention moments and the post-intervention analysis. The HbO values showed no within- or between-group differences.

Preclinical studies have identified that tDCS can lead to vasodilation and increased cerebral blood flow (Hu et al., 2018; Wachter et al., 2011). The tDCS is able to increase the neuronal membrane potentials at rest, leading to an increase of the neuronal activity, requiring brain perfusion-mediated neurovascular coupling

adaptations (Figeys et al., 2021). A study using functional magnetic resonance imaging analyzed the effects of 2 mA tDCS stimulation applied to the primary motor cortex on cerebral blood flow (Jamil et al., 2020). The above-mentioned results showed an increased blood flow compared to the sham stimulation group. These findings partially corroborate the results of the present study, which showed an increase of the SatO<sub>2</sub> levels in the time within-group comparison for all intervention groups. However, no between-group differences were noted.

Other studies differ from these findings (Liu et al., 2022; Trofimov et al., 2022). A study assessed the anodal tDCS effects in patients with mild traumatic brain injury (Trofimov et al., 2022). The authors identified a decrease in cerebral oxygenation values [28]. Another study applied the anodal tDCS at different intensity ranges (0.5, 1.0, 1.5, and 2.0 mA) over the primary motor cortex, but the results showed inconsistent increases in cerebral blood flow (Liu et al., 2022).

HbO levels were not significant at all. Similar findings occurred in a study with 61 healthy young adults randomly assigned to one of the three groups: sham, left anodal/right cathodal tDCS and left cathodal/ right anodal tDCS (Herrmann et al., 2017). The electrodes were placed on F3 and F4 with 1.0 mA tDCS for 25 minutes. No significant differences were found for HbO values measured on the frontotemporal and dorsolateral prefrontal cortex (Herrmann et al., 2017). Another study found a HbO decrease stimulating the prefrontal cortices of young people bilaterally for 15 minutes using 1 mA (McKendrick et al., 2020). On the other hand, a study identified an increased HbO levels using anodal 1.5 mA tDCS for 10 minutes on the left prefrontal cortex of 24 young adults (Jones et al., 2015). Another study with 21 older adults showed an increase of the HbO levels on the left frontal area using anodic 1.5 mA tDCS for 26 minutes (Di Rosa et al., 2019). The overall HbO results' heterogeneity may

be explained by distinct cognitive tasks employed in combination with tDCS. The current study avoided any combined task along with tDCS, so the singularity of tDCS stimulation would be preserved, and the cognitive arousal would not affect the hemodynamic outcome (Dutta, 2015; Khadka and Bikson, 2022).

To the adjustment of tDCS parameters seems to change the physiological and psychological outcomes (Nitsche and Bikson, 2017). A key parameter is the current's intensity, as higher intensities seem to be more effective (Batsikadze et al., 2013). The present study assessed the effects of 2 and 3 mA tDCS on brain hemodynamic responses. However, no significant differences were noted in the between-group analysis. The results showed that using 3 mA intensity did not provide additional benefits at the cerebral oxygenation variables. These findings can be explained by a "ceiling" effect in healthy people. As they already have an adequate basal oxygenation level, little room was left for improvements in cerebral oxygenation. Therefore, higher intensities may not be a feature for brain hemodynamics. In addition, considering that using intensities greater than 2 mA may not bring greater benefits and that the most available tDCS devices only provide currents up to 2 mA (Wang et al., 2021), the need for higher intensities devices is arguable.

Previous studies showed that BB can change mental states (Basu and Banerjee, 2023; Garcia-Argibay et al., 2019a). BB is based on the brainwave entrainment hypothesis, which suggests that auditory stimulation at a specific frequency lead to an electrocortical activity of the brain to oscillate at the same frequency as the external signal (Ingendoh et al., 2023). According to this hypothesis, brain stimulation using a 40 Hz BB could provoke neurophysiological effects increasing the activation of the prefrontal cortex, and consequently improving cognitive performance (Basu and Banerjee, 2023; Garcia-Argibay et al., 2019b). In a previous

study, 36 young adults were randomly divided into two groups: 18 participants listened to 40 Hz BB and 18 participants listened to a constant 340 Hz tone (control condition) for 3 minutes before and during a cognitive task (Colzato et al., 2017). The results of the study showed that the BB group had better focused visual attention than those in the control group (Colzato et al., 2017). A systematic review showed that tDCS can also modulate cortical activity, which results in improved cognitive performance and increased cerebral oxygen hemodynamics (Figeys et al., 2021). The the current study's hypothesis was that the combination of BB with tDCS of 2 or 3mA could result in a synergistic effect, which would lead to increased cerebral blood flow, assessed through changes of the SatO<sub>2</sub> in DLPFC. Specifically, it was expected that the techniques' combination would significantly increase the cerebral oxygenation compared to tDCS alone. In addition, greater effects were expected for the 3 mA tDCS group plus BB. However, this hypothesis was not confirmed, as BB did not changed the cerebral oxygenation levels in any group. Although both techniques may individually lead to increased cortical activity, the present findings suggest that their combination may not have been sufficient to provoke a significant increase in cerebral oxygenation during the tested conditions.

Some limitations must be addressed. The present study assessed the tDCS immediate effects in combination with BB. However, more sessions might be necessary to find consistent results. However, other studies assessing the immediate effects are needed to primarily test new protocols and support further prospective investigations. Another limitation was the SatO<sub>2</sub> assessment time (~2 min) at post-stimulation. Longer assessment time would show significant between-group changes in SatO<sub>2</sub>, allowing a more comprehensive analysis. Further studies might consider longer post-intervention assessments. The present study sample was composed by healthy young people.

Further studies should test the same protocol in other populations. Those with neurological and psychiatric disorders may show distinct outcomes in different clinical contexts.

## **5. Conclusion**

The present study showed that combination of BB and tDCS did not significantly influence SatO<sub>2</sub> levels compared to tDCS alone. However, tDCS of 2 mA and 3 mA intensity seems to indistinctly influence brain oxygenation. Further research is needed to explore the long-term effects of combining both techniques, especially in people with neurological or psychiatric disorders, as they are often affected in their brain hemodynamics.

## **Conflict of interests**

The authors reported no conflict of interest.

## **Funding**

Throughout the duration of this study, the principal investigator received financial support the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and from the Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG).

## **References**

- Al-Shargie, F., Katmah, R., Tariq, U., Babiloni, F., Al-Mughairbi, F., Al-Nashash, H., 2022. Stress management using fNIRS and binaural beats stimulation. *Biomed Opt Express* 13, 3552. <https://doi.org/10.1364/boe.455097>
- Basu, S., Banerjee, B., 2023. Potential of binaural beats intervention for improving memory and attention: insights from meta-analysis and systematic review. *Psychol Res* 87, 951–963. <https://doi.org/10.1007/s00426-022-01706-7>
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. -F., Nitsche, M.A., 2013. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor

- cortex excitability in humans. *J Physiol* 591, 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Colzato, L.S., Barone, H., Sellaro, R., Hommel, B., 2017. More attentional focusing through binaural beats: evidence from the global-local task. *Psychol Res* 81, 271–277. <https://doi.org/10.1007/S00426-015-0727-0>
- Davranche, K., Casini, L., Arnal, P.J., Rupp, T., Perrey, S., Verges, S., 2016. Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. *Physiol Behav* 164, 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.06.001>
- Di Rosa, E., Brigadoi, S., Cutini, S., Tarantino, V., Dell'Acqua, R., Mapelli, D., Braver, T.S., Vallesi, A., 2019. Reward motivation and neurostimulation interact to improve working memory performance in healthy older adults: A simultaneous tDCS-fNIRS study. *Neuroimage* 202, 116062. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116062>
- Dutta, A., 2015. Bidirectional interactions between neuronal and hemodynamic responses to transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges for brain-state dependent tDCS. *Front Syst Neurosci* 9, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00107>
- Engelbregt, H., Barmantlo, M., Keeser, D., Pogarell, O., Deijen, J.B., 2021. Effects of binaural and monaural beat stimulation on attention and EEG. *Exp Brain Res* 239, 2781–2791. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06155-z>
- Engelbregt, H., Meijburg, N., Schulten, M., Pogarell, O., Deijen, J.B., 2019. The Effects of Binaural and Monoaural Beat Stimulation on Cognitive Functioning in Subjects with Different Levels of Emotionality. *Adv Cogn Psychol* 15, 199–207. <https://doi.org/10.5709/acp-0268-8>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.-G., 2009. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41, 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., 2007. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39, 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Figeys, M., Villarey, S., Leung, A.W.S., Raso, J., Buchan, S., Kammerer, H., Rawani, D., Kohls-Wiebe, M., Kim, E.S., 2022. tDCS over the left prefrontal Cortex improves mental flexibility and inhibition in geriatric inpatients with symptoms of depression or anxiety: A pilot randomized controlled trial. *Frontiers in Rehabilitation Sciences* 3. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.997531>
- Figeys, M., Zeeman, M., Kim, E.S., 2021. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cognitive Performance and Cerebral Oxygen Hemodynamics: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci* 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.623315>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M.M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E.M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A.R., Cardenas-Rojas, A., Giannoni-Luza, S., Leao, J., Teixeira Leffa, D., Mejia-Pando, P.F., Alejandra Luna-Cuadros, M.,

- Gnoatto-Medeiros, M., Balbuena-Pareja, A., Machado, R.M., Toyama, M., Gianlorenco, A.C., Zeng, H., 2021. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 24, 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
- Garcia-Argibay, M., Santed, M.A., Reales, J.M., 2019a. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. *Psychol Res* 83, 357–372. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1066-8>
- Garcia-Argibay, M., Santed, M.A., Reales, J.M., 2019b. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. *Psychol Res* 83, 357–372. <https://doi.org/10.1007/S00426-018-1066-8>
- Ghafoor, U., Yang, D., Hong, K.S., 2022. Neuromodulatory Effects of HD-tACS/tDCS on the Prefrontal Cortex: A Resting-State fNIRS-EEG Study. *IEEE J Biomed Health Inform* 26, 2192–2203. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3127080>
- Han, Y.M.Y., Chan, M.M.Y., Shea, C.K.S., Lai, O.L. hin, Krishnamurthy, K., Cheung, M. chun, Chan, A.S., 2022. Neurophysiological and behavioral effects of multisession prefrontal tDCS and concurrent cognitive remediation training in patients with autism spectrum disorder (ASD): A double-blind, randomized controlled fNIRS study. *Brain Stimul* 15, 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.004>
- Herrmann, M.J., Horst, A.K., Löble, S., Möll, M.T., Katzorke, A., Polak, T., 2017. Relevance of Dorsolateral and Frontotemporal Cortex on the Phonemic Verbal Fluency – A fNIRS-Study. *Neuroscience* 367, 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.028>
- Hoy, K.E., Emonson, M.R.L., Arnold, S.L., Thomson, R.H., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2013. Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia* 51, 1777–1784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018>
- Hu, S., Zheng, T., Dong, Y., Du, J., Liu, L., 2018. Effect of Anodal Direct-Current Stimulation on Cortical Hemodynamic Responses With Laser-Speckle Contrast Imaging. *Front Neurosci* 12, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00503>
- Ingendoh, R.M., Posny, E.S., Heine, A., 2023. Binaural beats to entrain the brain? A systematic review of the effects of binaural beat stimulation on brain oscillatory activity, and the implications for psychological research and intervention. *PLoS One* 18, e0286023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286023>
- Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H., Meesen, R.L.J., Dechent, P., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2020. Current intensity- and polarity-specific online and aftereffects of transcranial direct current stimulation: An fMRI study. *Hum Brain Mapp* 41, 1644–1666. <https://doi.org/10.1002/hbm.24901>
- Jones, K.T., Gözenman, F., Berryhill, M.E., 2015. The strategy and motivational influences on the beneficial effect of neurostimulation: A tDCS and fNIRS study. *Neuroimage* 105, 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.012>

- Khadka, N., Bikson, M., 2022. Neurocapillary-Modulation. *Neuromodulation* 25, 1299–1311. <https://doi.org/10.1111/ner.13338>
- Lakens, D., 2013. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol* 4, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M.A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L., Paulus, W., 2017. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* 128, 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Liu, M.L., Karabanov, A.N., Piek, M., Petersen, E.T., Thielscher, A., Siebner, H.R., 2022. Short periods of bipolar anodal TDCS induce no instantaneous dose-dependent increase in cerebral blood flow in the targeted human motor cortex. *Sci Rep* 12, 9580. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13091-7>
- Loftus, A.M., Yalcin, O., Baughman, F.D., Vanman, E.J., Hagger, M.S., 2015. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain Behav* 5. <https://doi.org/10.1002/brb3.332>
- McKendrick, R., Falcone, B., Scheldrup, M., Ayaz, H., 2020. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Baseline and Slope of Prefrontal Cortex Hemodynamics During a Spatial Working Memory Task. *Front Hum Neurosci* 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00064>
- Meron, D., Hedger, N., Garner, M., Baldwin, D.S., 2015. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.012>
- Nitsche, M.A., Bikson, M., 2017. Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. *Brain Stimul*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.002>
- Ochi, G., Kanazawa, Y., Hyodo, K., Suwabe, K., Shimizu, T., Fukuie, T., Byun, K., Soya, H., 2018. Hypoxia-induced lowered executive function depends on arterial oxygen desaturation. *Journal of Physiological Sciences* 68, 847–853. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0603-y>
- Ross, B., Lopez, M.D., 2020. 40-Hz Binaural beats enhance training to mitigate the attentional blink. *Sci Rep* 10, 7002. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63980-y>
- Stephens, J.A., Berryhill, M.E., 2016. Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimul* 9, 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>
- Trofimov, A.O., Agarkova, D.I., Sergeev, D., Dubrovin, A., Trofimova, K.A., Novosadova, O., Martynov, D., Lidji-Goryaev, K., Bragin, D.E., 2022. NIRS-Based Study of Local Cerebral Oxygenation During Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with

Mild Traumatic Brain Injury, in: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. pp. 59–63. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4_10)

Wachter, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M.A., Kutschenko, A., Rohde, V., Liebetanz, D., 2011. Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Exp Neurol* 227, 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.12.005>

Wang, S.-M.S., Huang, Y.-J., Chen, J.-J.J., Wu, C.-W., Chen, C.-A., Lin, C.-W., Nguyen, V.-T., Peng, C.-W., 2021. Designing and pilot testing a novel high-definition transcranial burst electrostimulation device for neurorehabilitation. *J Neural Eng* 18, 056030. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac23be>

Table 1: Participants' characteristics

| Characteristics | tDCS 2mA    |            | tDCS 3mA    |            | tDCS 2mA + BB |            | tDCS 3mA + BB |            | p value |
|-----------------|-------------|------------|-------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------|
|                 | Mean ± SD   | n (%)      | Mean ± SD   | n (%)      | Mean ± SD     | n (%)      | Mean ± SD     | n (%)      |         |
| Sex             |             |            |             |            |               |            |               |            |         |
| Male            |             | 6 (35.30)  |             | 3 (17.65)  |               | 5 (29.41)  |               | 7 (41.18)  | 0.49*   |
| Female          |             | 11 (64.70) |             | 14 (82.35) |               | 12 (70.59) |               | 10 (58.82) |         |
| Age (years)     | 23.5 ± 2.65 |            | 25.6 ± 7.56 |            | 23.01 ± 3.05  |            | 22.9 ± 2.88   |            | 0.44    |
| Weight (kg)     | 68.0 ± 15.8 |            | 66.0 ± 9.97 |            | 70.3 ± 13.1   |            | 70.7 ± 19.2   |            | 0.26    |
| Height (m)      | 1.66 ± 0.06 |            | 1.66 ± 0.10 |            | 1.69 ± 0.08   |            | 1.70 ± 0.06   |            | 0.29    |
| (BMI)           | 24.7 ± 4.59 |            | 24.1 ± 3.40 |            | 24.9 ± 5.12   |            | 24.4 ± 6.14   |            | 0.53    |

Legend: tDCS = Transcranial direct current stimulation, BB = binaural beats, BMI = body mass index

\* Chi-square test

Table 2: Oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) levels results during interventions, in %.

| Groups         | Baseline    | 5 minutes   | 10 minutes  | 15 minutes  | 20 minutes  | Post-stimulation |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| tDCS 2 mA      | 54.3 ± 6.77 | 54.4 ± 6.43 | 55 ± 6.67   | 54.7 ± 6.66 | 54.3 ± 6.94 | 55 ± 7.30        |
| tDCS 3 mA      | 55 ± 6.83   | 56.3 ± 7.12 | 56.1 ± 7.12 | 56.3 ± 7.24 | 56.2 ± 7.52 | 56.5 ± 7.65      |
| tDCS 2 mA + BB | 53.6 ± 8.23 | 54.3 ± 8.95 | 54.4 ± 8.91 | 54.7 ± 8.69 | 55 ± 8.59   | 54.9 ± 8.34      |
| tDCS 3 mA + BB | 54 ± 7.24   | 54.6 ± 7.12 | 54.6 ± 6.95 | 54.9 ± 6.96 | 55.2 ± 6.99 | 54.8 ± 6.67      |

Legend: tDCS = Transcranial direct current stimulation, BB = binaural beats

Table 3: HbO levels results during interventions, in g/dL.

| Groups         | Baseline    | 5 minutes   | 10 minutes  | 15 minutes   | 20 minutes  | Post-stimulation |
|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| tDCS 2 mA      | 6.1 ± 1.03  | 6.11 ± 0.98 | 6.18 ± 1    | 6.13 ± 0.985 | 6.07 ± 1.02 | 6.17 ± 1.08      |
| tDCS 3 mA      | 6.32 ± 1.08 | 6.56 ± 1.11 | 6.53 ± 1.1  | 6.53 ± 1.1   | 6.06 ± 1.93 | 6.1 ± 1.95       |
| tDCS 2 mA + BB | 5.83 ± 1.17 | 5.93 ± 1.33 | 5.92 ± 1.31 | 5.98 ± 1.29  | 6.06 ± 1.29 | 6.06 ± 1.24      |
| tDCS 3 mA + BB | 6.04 ± 1.13 | 6.15 ± 1.11 | 6.19 ± 1.08 | 6.23 ± 1.08  | 6.26 ± 1.10 | 6.18 ± 1.05      |

Legend: tDCS = Transcranial direct current stimulation, BB = binaural beats

## Figures captions

**Figure 1.** Flow diagram of the participants.

**Figure 2.** Illustration of experimental timeline showing six intervals: baseline (2 minutes); intervention period (20 minutes, subdivided into 4 intervals of 5 minutes each); post-intervention (2 minutes).

### **3 CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou que a combinação de BB e tDCS não influenciou significativamente os níveis de SatO<sub>2</sub> em comparação com tDCS isoladamente. No entanto, a tDCS de intensidade de 2 mA e 3 mA parece influenciar indistintamente a oxigenação cerebral. Mais pesquisas são necessárias para explorar os efeitos a longo prazo da combinação de ambas as técnicas, especialmente em pessoas com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, pois são frequentemente afetadas em sua hemodinâmica cerebral.

## REFERÊNCIAS

BAHR-HOSSEINI, M.; BIKSON, M. Neurovascular-modulation: A review of primary vascular responses to transcranial electrical stimulation as a mechanism of action. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 4, p. 837–847, 1 jul. 2021.

BARNETT, M. W.; LARKMAN, P. M. The action potential. **Practical neurology**, v. 7, n. 3, p. 192–7, jun. 2007.

BASU, S.; BANERJEE, B. Potential of binaural beats intervention for improving memory and attention: insights from meta-analysis and systematic review. **Psychological research**, v. 87, n. 4, p. 951–963, 2022.

BERGETHON, P. R. Altered electrophysiologic and pharmacologic response of smooth muscle cells on exposure to electrical fields generated by blood flow. **Biophysical Journal**, v. 60, n. 3, p. 588–595, set. 1991.

BUTLER, M. et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline? **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 1, p. 63, 2 jan. 2018.

CHAIEB, L. et al. Auditory Beat Stimulation and its Effects on Cognition and Mood States. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, n. MAY, 12 maio 2015.

CHAIEB, L. et al. Modulation of Mind Wandering Using Auditory Beat Stimulation: a Pilot Study. **Journal of Cognitive Enhancement**, v. 4, n. 1, p. 40–48, 22 mar. 2020.

CHOU, Y.; TON THAT, V.; SUNDMAN, M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. **Neurobiology of Aging**, v. 86, p. 1–10, 1 fev. 2020.

DAVRANCHE, K. et al. Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. **Physiology & Behavior**, v. 164, p. 189–197, out. 2016.

DIAMOND, A. **Executive functions. Annual Review of Psychology** Annual Reviews Inc., , 2013.

DRAGANOVA, R. et al. Cortical Steady-State Responses to Central and Peripheral Auditory Beats. **Cerebral Cortex**, v. 18, n. 5, p. 1193–1200, 1 maio 2008.

DUTTA, A. Bidirectional interactions between neuronal and hemodynamic responses to transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges for brain-state dependent tDCS. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 9, p. 1–7, 10 ago. 2015.

EL-HAGRASSY, M. M. et al. CNS non-invasive brain stimulation. Em: **Adult and Pediatric Neuromodulation**. [s.l.] Springer International Publishing, 2018. p. 151–184.

ENGELBREGT, H. et al. The Effects of Binaural and Monoaural Beat Stimulation on Cognitive Functioning in Subjects with Different Levels of Emotionality. **Advances in Cognitive Psychology**, v. 15, n. 3, p. 199–207, 30 set. 2019.

FIGEYS, M. et al. tDCS over the left prefrontal Cortex improves mental flexibility and inhibition in geriatric inpatients with symptoms of depression or anxiety: A pilot randomized controlled trial. **Frontiers in Rehabilitation Sciences**, v. 3, 25 out. 2022.

FIGEYS, M. et al. Transcranial direct current stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex increases oxyhemoglobin concentration and cognitive performance dependent on cognitive load. **Behavioural Brain Research**, v. 443, 12 abr. 2023.

FIGEYS, M.; ZEEMAN, M.; KIM, E. S. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cognitive Performance and Cerebral Oxygen Hemodynamics: A Systematic Review. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 15, 7 abr. 2021.

FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 21 abr. 2021.

GARCIA-ARGIBAY, M.; SANTED, M. A.; REALES, J. M. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. **Psychological research**, v. 83, n. 2, p. 357–372, mar. 2019.

GHAFOOR, U.; YANG, D.; HONG, K. S. Neuromodulatory Effects of HD-tACS/tDCS on the Prefrontal Cortex: A Resting-State fNIRS-EEG Study. **IEEE journal of biomedical and health informatics**, v. 26, n. 5, p. 2192–2203, maio 2022.

GKOLIAS, V. et al. Reduced pain and analgesic use after acoustic binaural beats therapy in chronic pain - A double-blind randomized control cross-over trial. **European Journal of Pain**, v. 24, n. 9, p. 1716–1729, 27 out. 2020.

GOADSBY, P. J.; EDVINSSON, L. Cerebral vasodilatation in the cat involves nitric oxide from parasympathetic nerves. **Brain Research**, v. 707, p. 110–118, 1996.

GOODIN, P. et al. A High-Density EEG Investigation into Steady State Binaural Beat Stimulation. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. e34789, 9 abr. 2012.

GOZALOV, A. et al. Role of  $K_{ATP}$  Channels in Cephalic Vasodilatation Induced by Calcitonin Gene-Related Peptide, Nitric Oxide, and Transcranial Electrical Stimulation in the Rat. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 48, n. 8, p. 1202–1213, 2 set. 2008.

HAMEL, E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 3, p. 1059–1064, mar. 2006.

HARA, T. et al. diagnostics The Effect of Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) on Executive Functioning, Attention and Memory in Rehabilitation Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. v. 11, p. 627, 2021.

HOY, K. E. et al. Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. **Neuropsychologia**, v. 51, n. 9, p. 1777–1784, ago. 2013.

IADECOLA, C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. **Neuron**, v. 96, n. 1, p. 17–42, 27 set. 2017.

INGENDO, R. M.; POSNY, E. S.; HEINE, A. Binaural beats to entrain the brain? A systematic review of the effects of binaural beat stimulation on brain oscillatory activity, and the implications for psychological research and intervention. **PLOS ONE**, v. 18, n. 5, p. e0286023, 19 maio 2023.

ISIK, B. K. et al. Effectiveness of binaural beats in reducing preoperative dental anxiety. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 55, n. 6, p. 571–574, 1 jul. 2017.

JAMIL, A. et al. Current intensity- and polarity-specific online and aftereffects of transcranial direct current stimulation: An fMRI study. **Human Brain Mapping**, v. 41, n. 6, p. 1644–1666, abr. 2020.

JARROLD, C.; TOWSE, J. N. Individual differences in working memory. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 39–50, 2006.

JIRAKITTAYAKORN, N.; WONGSAWAT, Y. Brain Responses to a 6-Hz Binaural Beat: Effects on General Theta Rhythm and Frontal Midline Theta Activity. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. JUN, 28 jun. 2017.

KABAKOV, A. Y. et al. Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus. **J Neurophysiol**, v. 107, p. 1881–1889, 2012.

KARINO, S. et al. Neuromagnetic Responses to Binaural Beat in Human Cerebral Cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 96, n. 4, p. 1927–1938, out. 2006.

KENNEL, S. et al. Pilot Feasibility Study of Binaural Auditory Beats for Reducing Symptoms of Inattention in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 25, n. 1, p. 3–11, fev. 2010.

KESIKBURUN, S. **Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation** Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation, , 2022.

KHADKA, N.; BIKSON, M. Neurocapillary-Modulation. **Neuromodulation**, v. 25, n. 8, p. 1299–1311, 1 dez. 2022.

KIRK, U. et al. On-the-Spot Binaural Beats and Mindfulness Reduces Behavioral Markers of Mind Wandering. **Journal of Cognitive Enhancement**, v. 3, n. 2, p. 186–192, 26 jun. 2019.

KUROSAWA, M. et al. Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. **British Journal of Pharmacology**, v. 114, n. 7, p. 1397–1402, 19 abr. 1995.

LANE, J. D. et al. Binaural Auditory Beats Affect Vigilance Performance and Mood. **Physiology & Behavior**, v. 63, n. 2, p. 249–252, jan. 1998.

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, 1 jan. 2017.

LENTZ, J. J.; HE, Y.; TOWNSEND, J. T. A new perspective on binaural integration using response time methodology: super capacity revealed in conditions of binaural masking release. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, n. AUG, 22 ago. 2014.

LOFTUS, A. M. et al. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. **Brain and Behavior**, v. 5, n. 5, 19 maio 2015a.

LOFTUS, A. M. et al. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. **Brain and Behavior**, v. 5, n. 5, 19 maio 2015b.

LU, H. et al. Effect of Repeated Anodal HD-tDCS on Executive Functions: Evidence From a Pilot and Single-Blinded fNIRS Study. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, 18 jan. 2021.

LV, X.; WU, Z.; LI, Y. Innervation of the Cerebral Dura Mater. **The Neuroradiology Journal**, v. 27, n. 3, p. 293–298, 1 jun. 2014.

MATSUMOTO, H.; UGAWA, Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. **Clinical Neurophysiology Practice**, v. 2, p. 19–25, 2017.

MCCONNELL, P. A. et al. Auditory driving of the autonomic nervous system: Listening to theta-frequency binaural beats post-exercise increases parasympathetic activation and sympathetic withdrawal. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. NOV, 14 nov. 2014.

MEDEIROS, L. F. et al. Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, n. DEC, 2012.

MERON, D. et al. **Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability.** **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** Elsevier Ltd, , 1 out. 2015.

MÜLLER-PUTZ, G. R. Electroencephalography. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier B.V., 2020. v. 168p. 249–262.

NARMASHIRI, A.; AKBARI, F. **The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on the Cognitive Functions: A Systematic Review and Meta-analysis.** **Neuropsychology Review** Springer, , 2023.

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, 15 nov. 2003.

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

NITSCHKE, M. A.; BIKSON, M. **Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation.** **Brain Stimulation** Elsevier Inc., , 1 maio 2017.

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

OCHI, G. et al. Hypoxia-induced lowered executive function depends on arterial oxygen desaturation. **Journal of Physiological Sciences**, v. 68, n. 6, p. 847–853, nov. 2018.

ÖLÇÜCÜ, M. T. et al. Effects of Listening to Binaural Beats on Anxiety Levels and Pain Scores in Male Patients Undergoing Cystoscopy and Ureteral Stent Removal: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Journal of Endourology**, v. 35, n. 1, p. 54–61, 1 jan. 2021.

OROZCO PEREZ, H. D.; DUMAS, G.; LEHMANN, A. Binaural Beats through the Auditory Pathway: From Brainstem to Connectivity Patterns. **eneuro**, v. 7, n. 2, p. ENEURO.0232-19.2020, mar. 2020.

OSTER, G. Auditory Beats in the Brain. **Scientific American**, v. 229, n. 4, p. 94–102, out. 1973.

PETERSEN, K. A. et al. Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 143, n. 6, p. 697–704, 17 nov. 2004.

PRATT, H. et al. Cortical evoked potentials to an auditory illusion: Binaural beats. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 8, p. 1514–1524, ago. 2009.

RADMAN, T. et al. **One-dimensional representation of a neuron in a uniform electric field.** Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009. **Anais...**IEEE Computer Society, 2009.

RECANZONE, G. H.; SUTTER, M. L. The Biological Basis of Audition. **Annual Review of Psychology**, v. 59, n. 1, p. 119–142, 1 jan. 2008.

REEDIJK, S. A.; BOLDERS, A.; HOMMEL, B. The impact of binaural beats on creativity. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, n. NOV, 14 nov. 2013.

ROSS, B.; LOPEZ, M. D. 40-Hz Binaural beats enhance training to mitigate the attentional blink. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 7002, 24 abr. 2020.

SANDOW, S. L.; MURPHY, T. V. Under pressure -  $K_v$  channels and myogenic control of cerebral blood flow. **The Journal of Physiology**, v. 588, n. 19, p. 3635–3636, 1 out. 2010.

SCHMID, W. et al. Brainwave entrainment to minimise sedative drug doses in paediatric surgery: a randomised controlled trial. **British Journal of Anaesthesia**, v. 125, n. 3, p. 330–335, 1 set. 2020.

SCHWARZ, D. W. F.; TAYLOR, P. Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 3, p. 658–668, mar. 2005.

SHARMA, S. et al. Survey on Binaural Beats and Background Music For Increased Focus and Relaxation. 2017.

SHEKAR, L.; SURYAVANSHI, C.; NAYAK, K. Effect of alpha and gamma binaural beats on reaction time and short-term memory. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, p. 1, 2018.

SONG, D. et al. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **International journal of nursing studies**, v. 79, p. 155–164, 1 mar. 2018.

SPRONCK, B. et al. A lumped parameter model of cerebral blood flow control combining cerebral autoregulation and neurovascular coupling. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 303, p. 1143–1153, 2012.

STEVENS, L. et al. Binaural Beat Induced Theta EEG Activity and Hypnotic Susceptibility: Contradictory Results and Technical Considerations. **American Journal of Clinical Hypnosis**, v. 45, n. 4, p. 295–309, 1 abr. 2003.

TRIVEDI, D. P.; HALLOCK, K. J.; BERGETHON, P. R. Electric fields caused by blood flow modulate vascular endothelial electrophysiology and nitric oxide production. **Bioelectromagnetics**, v. 34, n. 1, p. 22–30, jan. 2013.

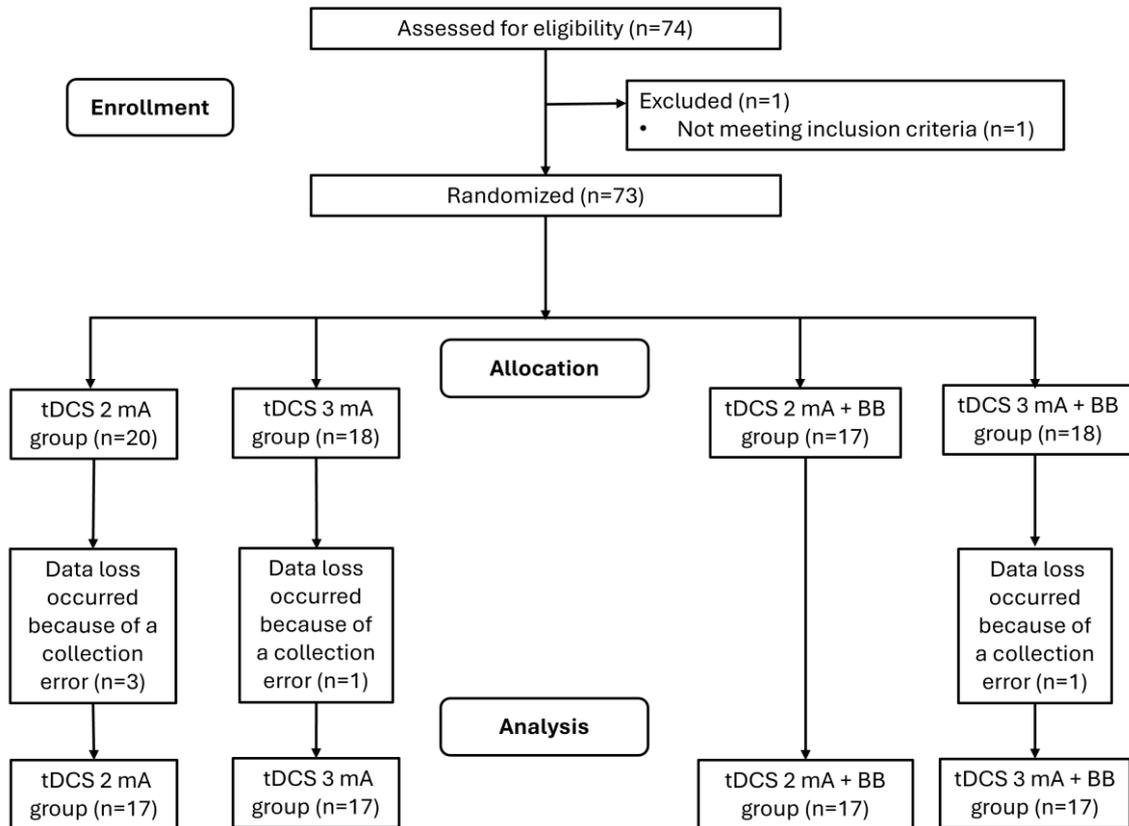
VERNON, D. et al. Tracking EEG changes in response to alpha and beta binaural beats. **International Journal of Psychophysiology**, v. 93, n. 1, p. 134–139, jul. 2014.

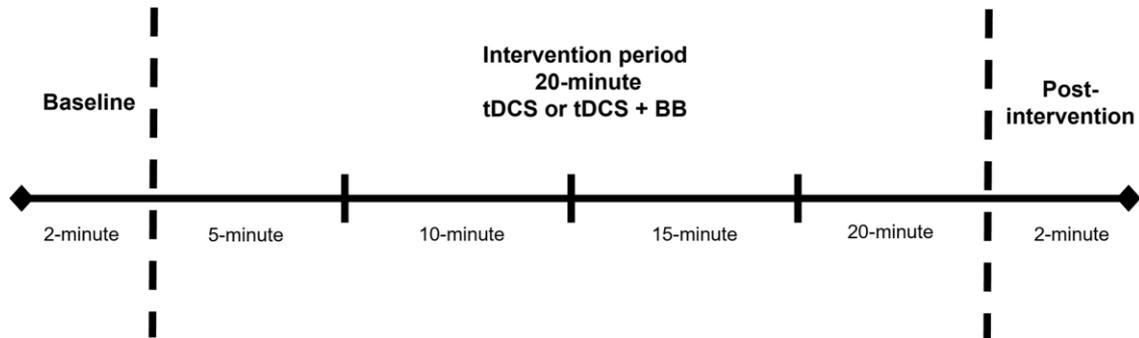
WAHBEH, H. et al. Binaural Beat Technology in Humans: A Pilot Study to Assess Neuropsychologic, Physiologic, And Electroencephalographic Effects. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 13, n. 2, p. 199–206, mar. 2007.

ZHANG, H. et al. Effect of computerised cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 9, n. 8, p. e027062, 18 ago. 2019.

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, 1 set. 2011.

APÊNDICE A – Figura 1: Fluxograma dos participantes.



**APÊNDICE B – Figura 2: Ilustração da linha de tempo experimental**

## APÊNDICE C – Ficha de avaliação

### AVALIAÇÃO

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Grupo: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

Nome completo: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Lado dominante: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

#### Apresenta algum dos itens a seguir?

- Epilepsia, fazendo uso de medicação anticonvulsivante e/ou com privação de sono.
- Materiais metálicos implantados na ou próximo à cabeça (exemplos, implante coclear, eletrodos implantados / estimuladores, clips de aneurisma ou bobinas, fragmentos de projétil de arma de fogo, joias e presilhas de cabelo).
- Marcapassos ou fios (Stents) cardíacos ou com outro dispositivo ativo em que a interação com o campo elétrico possa interferir no seu funcionamento.
- Eczemas na cabeça.
- Suspeita de Gravidez.

Medicações em uso:

---



---



---

Habitos de vida:

---



---



---

Histórico patológico pregresso:

---



---



---

## APÊNDICE D – Declaração de infraestrutura

### DECLARAÇÃO

Eu, Rafael Marins Rezende, na qualidade de responsável pelo Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora Campus Governador Valadares, autorizo a realização da pesquisa intitulada “Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes Intensidades associada ou não às Frequências Binaurais na Hemodinâmica Cerebral: Estudo Controlado Randomizado” a ser conduzida sob a responsabilidade dos pesquisadores Kariny Realino do Rosário Ferreira e Alexandre Wesley Carvalho Barbosa e DECLARO que esta instituição apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética da UFJF para a referida pesquisa.

Governador Valadares, 02 de maio de 2023.



Documento assinado digitalmente  
RAFAEL MARINS REZENDE  
Data: 03/05/2023 11:26:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Assinatura

## APÊNDICE E – Termo de confidencialidade e sigilo



### **Termo de Confidencialidade e Sigilo**

Eu KARINY REALINO DO ROSÁRIO FERREIRA responsável pelo projeto de pesquisa intitulado “**Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes Intensidades associada ou não às Frequências Binaurais na Hemodinâmica Cerebral: Estudo Controlado Randomizado**”, declaro cumprir com todas as implicações abaixo:

#### **Declaro:**

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Meu compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização;
- d) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- e) Que o pesquisador responsável estabeleceu salvaguardar e assegurar a confidencialidades dos dados de pesquisa;
- f) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- g) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

**Nome do Pesquisador Responsável: Kariny Realino Rosário Ferreira**  
**Campus Avançado de Governador Valadares - UFJF Faculdade/Departamento/Instituto: Instituto de Ciências da Vida – Departamento de Fisioterapia – Campus Governador Valadares**  
**CEP: 36036-900**  
**Fone: 33 9 9950-3175**  
**E-mail:**

Governador Valadares 02 de maio de 2023.

*Kariny Realino do Rosário Ferreira*

Nome do pesquisador responsável

CEP/UFJF - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF  
 Campus Universitário da UFJF  
 Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
 CEP: 36036-900  
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propp@ufjf.br

## APÊNDICE F – Termo de consentimento livre e esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes Intensidades associada ou não às Frequências Binaurais na Hemodinâmica Cerebral e Tempo de Reação: Estudo Controlado Randomizado. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é investigar o possível aumento da quantidade de oxigênio no cérebro e a diminuição do tempo ao realizar uma atividade através da estimulação elétrica craniana combinada às batidas binaurais ouvidas por um fone de ouvido.

Caso você concorde em participar, vamos realizar as seguintes atividades: 1. Avaliação da quantidade de oxigênio nos vasos sanguíneos intracranianos, com um equipamento colocado na parte esquerda da testa. 2. Medição do tempo necessário para realizar uma atividade usando um smartphone. 3. Aplicação de uma ou ambas as técnicas a seguir: a. Estimulação elétrica craniana, uma corrente elétrica de baixa intensidade e não lesiva que será aplicada na cabeça. b. Intervenção com as frequências binaurais, que são sons que podem ser ouvidos através de um fone de ouvido.

Esta pesquisa tem alguns riscos, que são: formigamento e vermelhidão nas áreas de aplicação da estimulação craniana por corrente contínua e também dor de cabeça. Estes riscos serão minimizados através da correta aplicação das técnicas e treinamento prévio dos terapeutas, bem como o uso de soro fisiológico para auxiliar na condução das correntes aplicadas. Existe risco de constrangimento durante a anamnese, que será minimizado utilizando-se uma sala exclusiva, para preservar a sua privacidade. Existe também o risco da quebra de sigilo e exposição dos dados, que serão minimizados pela utilização de abreviações do seu nome e arquivamento em bancos digitais seguros.

A pesquisa pode ajudar a compreender os efeitos da aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua combinado às frequências binaurais na oxigenação intracraniana e na diminuição do tempo ao realizar uma atividade.

Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causadas atividades que fizemos com você nesta pesquisa, você tem direito a buscar indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar

O CEP avalia protocolos de pesquisa que envolve seres humanos, realizando um trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do

Brasil. **Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:**

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF  
Campus Universitário da UFJF

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propp@ufjf.br



agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido (a). O pesquisador não vai divulgar seu nome. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaro que concordo em participar da pesquisa e que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Governador Valadares, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 .

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) Pesquisador (a)

**Nome do Pesquisador Responsável: Kariny Realino Rosário Ferreira**  
**Campus Avançado de Governador Valadares - UFJF**  
**Faculdade/Departamento/Instituto: Instituto de Ciências da Vida – Departamento de Fisioterapia – Campus Governador Valadares**  
**CEP: 36036-900**  
**Fone: 33 9 9950-3175**  
**E-mail:**

Rubrica do Participante de  
pesquisa ou  
responsável: \_\_\_\_\_  
Rubrica do  
pesquisador: \_\_\_\_\_

O CEP avalia protocolos de pesquisa que envolve seres humanos, realizando um trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil. **Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:**  
 CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF  
 Campus Universitário da UFJF  
 Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
 CEP: 36036-900  
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propp@ufjf.br

## **ANEXO A – Guia para autores**

Instruções para submissão no periódico “**Brain Research**“, disponível em:

**<https://www.sciencedirect.com/journal/brain-research/publish/guide-for-authors>**

## ANEXO B – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes Intensidades associada ou não às Frequências Binaurais na Hemodinâmica Cerebral: Estudo Controlado Randomizado

**Pesquisador:** KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 69344723.3.0000.5147

**Instituição Proponente:** Campus Avançado Governador Valadares -UFJF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.284.994

#### Apresentação do Projeto:

Projeto em sua 4a. versão depois de atendidas as pendências de pareceres anteriores.

#### Objetivo da Pesquisa:

Foram mantidos inalterados os objetivos anteriormente aprovados.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantida inalterado a redação de riscos e benefícios livre de pendências.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto em condições de ser aprovado.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória corretamente redigidos.

#### Recomendações:

Sem recomendações a acrescentar.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido as pendências de pareceres anteriores, o projeto encontra-se em condições de ser aprovado.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N

**Bairro:** SAO PEDRO

**UF:** MG

**Município:** JUIZ DE FORA

**CEP:** 36.036-900

**Telefone:** (32)2102-3788

**E-mail:** cep.propp@ufjf.br



Continuação do Parecer: 6.284.994

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

| Tipo Documento  | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                              | Situação |
|---|---|------------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2105226.pdf | 29/08/2023<br>11:19:29 |                                    | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | projetodetalhadokarinyversaofinal.pdf         | 29/08/2023<br>11:18:40 | Maria de Cassia Gomes Souza Macedo | Aceito   |
| Outros  | Avaliacaoanamnese_intensidades_e_binaural.pdf | 02/08/2023<br>10:56:58 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tcleversaofinalkariny.pdf                     | 02/08/2023<br>10:54:38 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Outros  | curriculomaria.pdf                            | 02/06/2023<br>13:39:18 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Outros  | Avaliacao_intensidades_e_binaural.pdf         | 01/06/2023<br>11:43:24 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Outros  | termodesigilo.pdf                             | 04/05/2023<br>02:46:00 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | DECLARACAO_de_infraestrutura_assinado.pdf     | 04/05/2023<br>02:42:25 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Outros  | curriculoalexandre.pdf                        | 04/05/2023<br>02:42:03 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Outros  | curriculokariny.pdf                           | 04/05/2023<br>02:41:49 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |
| Folha de Rosto  | folhaderostoass.pdf                           | 04/05/2023<br>02:40:14 | KARINY REALINO DO ROSARIO FERREIRA | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N

**Bairro:** SAO PEDRO

**CEP:** 36.036-900

**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA

**Telefone:** (32)2102-3788

**E-mail:** cep.propp@ufjf.br



Continuação do Parecer: 6.284.994

JUIZ DE FORA, 05 de Setembro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Jubel Barreto**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **E-mail:** cep.propp@ufjf.br